

2 616.64  
1150

Медицински университет- Варна  
Катедра по нефрология, хемодиализа и  
хематология

Валентин Христофоров Икономов

Селективна адсорбционна плазма-терапия при  
някои автоимунни заболявания с бъбречни лезии

АВТОРЕФЕРАТ

ВАРНА

1994

# Медицински университет- Варна

Катедра по нефрология, хемодиализа и хематология

Ръководител; доц. д-р Р. Мишкова дмн

Специализиран научен съвет по кардиология, пулмология,  
нефрология, физиотерапия, курортология, рехабилитация и спортна  
медицина

д-р Валентин Христофоров Икономов

## Селективна адсорбционна плазма-терапия при някои автоимунни заболявания с бъбречни лезии

### АВТОРЕФЕРАТ

Дисертационен труд  
за присъждане на научна степен  
"Кандидат на медицинските науки"

#### Научни ръководители

Проф. д-р Д. Ненов, д.м.н

Проф. д-р З. Киряков, к.м.н.

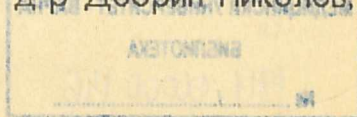
#### Официални рецензенти

Проф. д-р Божко Божков, д.м.н.

Доц. д-р Добрин Николов, к.м.н.

ВАРНА

1994



Дисертационният труд е написан на 135 машинописни страници и е онагледен с 25 таблици и 21 фигури. Книгописът обхваща 192 литературни източника, от които 12 на кирилица и 180 на латиница.

Номерата на таблиците и фигурите в автореферата са еднакви с тези в дисертацията.

## Съдържание

1. Използвани съкращения в текста	3
1. Увод	4
3. Цел и задачи	5
4. Материал и методи	6
5. Резултати	15
5.1. Промени при включените в проучването лабораторни параметри	15
5.2. Промени в показателите на хуморалния и клетъчния имунитет	18
5.3. Биопсично изследване на бъбрека	25
5.4. Оценка на бъбречната функция в динамика- промени в нивото на плазмения креатинин	25
5.5. Странични ефекти от приложението на САПТ	26
5.6. Изход от заболяването в края на проучването	27
6. Обсъждане	28
6.1 Промени в проучените лабораторни параметри	28
6.2 Промени в показателите на хуморалния и клетъчния имунитет	31
6.3 Пункционна бъбречна биопсия	45
6.4. Оценка на бъбречната функция в динамика- промени в плазмения креатинин	45
7. Заключение	46
8. Изводи	47
9. Публикации свързани с темата	48
10. Справка за приносите на дисертационния труд	48



# 1. Използвани съкращения в текста

ААцХРАТ	-антитела срещу ацетилхолиновите рецептори
АИ	-аортна инсуфициенция
Ак	-аминокиселина
АНА	-антинуклеарни антитела
АНСА	-антитела срещу неутрофилната цитоплазма
Ат	-антитяло
БПГН	-бързопрогресиращ гломерулонефрит
ГБМАТ	-антитела срещу гломерулната базална мембрана
ГН	-гломерулонефрит
ГФ	-гломерулна филтрация
ДНКАТ	-антитела срещу двойноверижната ДНК
ИА	-имуноадсорбция
ИгГ	-имуноглобулин G
ИгА	-имуноглобулин А
ИгМ	-имуноглобулин М
ИМ-ТР	-Ак триптофан имобилизирана върху поливинилалкохол
ИМ-ФН	-Ак фенилаланин имобилизирана върху поливинилалкохол
ИС	-имуноадсорбент
МГ	-миастения гравис
МГН	-мембранозен гломерулонефрит
ММС	-моноцито-макрофагиална система
ОБН	-остра бъбречна недостатъчност
ПАН	-полиартериитис нодоза
ПФ	-плазмафереза
ПО	-плазмообмен
ПрА	-Протеин А
ПС	-плазма-сепарация
РА	-ревматоиден артрит
РФ	-ревматоиден фактор
СА	-селективна адсорбция
САПТ	-селективна адсорбционна плазма-терапия
СЛЕ	-системен еритематозен лупус
СНГН	-сегментен некротизиращ гломерулонефрит
СРП	-С-реактивен протеин
СОСТБ	-смесена съединителнотъканна болест
ТПП	-тромботична тромбоцитопенична пурпура
ФСГС	-фокална и сегментна гломерулна склероза
ФНГН	-фокален некротизиращ гломерулонефрит
ХБН	-хронична бъбречна недостатъчност
ХВДП	хронична възпалителна демиелинизираща полирадикулоневропатия
ХД	-хемодиализа
ХУС	-хемолитично уремичен синдром
ЦИК	-циркулиращи имунни комплекси
ProtA-Imre	-протеин А-колонка Prosorba произв. IMRE
Corp., Seattle, WA	
ProtA-Excorim	-протеин А-колонка Immunosorba произв. Excorim
KB, Lund	



## 2. Увод

Приблизително половината от пациентите с терминална бъбречна недостатъчност страдат от една или друга форма на гломерулонефрит. Разходите за хемодиализа и за бъбречна трансплантация при лечението на хронична бъбречна недостатъчност в САЩ вече надвишават ежегодно 5,9 билиона щатски долара. Тези заболявания заемат пето място между водещите причини предизвикващи смъртност сред населението. В значителна степен гломерулните заболявания са резултат на първично или вторично гломерулно засягане при някое от многобройните системни автоимунни заболявания. Повечето гломерулонефрити са медиирани от имуен механизъм включващ отлагане на антитела и/или имунни комплексни формации в гломерулите. Имунологично медиране се предполага също така и при заболявания, където не се виждат имунни отлагания, както е при болестта на минималните изменения или при идиопатичния бързопрогресиращ гломерулонефрит, но интимните механизми все още не са изяснени. Тъканното отлагане на автоантителата и имунните комплекси най-често е последвано от бързо влошаване на бъбречната, белодробната или функцията на други органи и е начало на поредица от сериозни имунни разстройства. Типично клинично проявление в такива случаи са тъканните лезии предизвикани от бързопрогресиращия гломерулонефрит при системни автоимунни заболявания и при някои видове васкулити. Голямо социално и икономическо значение има фактът, че се засягат предимно хора в активна възраст, които впоследствие най-често трайно се инвалидизират.

Методите за лечение на автоимунните заболявания все още варират в твърде широки граници-от терапевтичен нихилизъм до интензивно патогенетично поведение. Извличането на патогенните автоантитела е станало вече основен принцип в комбинираната терапевтичната стратегия при значителен брой нефрологични заболявания с доказана или подозирана хуморално медирана имунна патогенеза. През последните петнадесет години терапевтичната плазмафереза играе важна роля при лечението на пациенти с имунологични отклонения каквито са съединително-тъканните заболявания и нефритите, и особено при тежки и бързо прогресиращи състояния предизвикани от тези заболявания. Сериозни недостатъци, които налагат известни ограничения в приложението на този все още относително нов метод са неселективното извличане на плазмени съставки, което прави наложително заместването с алогенни човешки протеини. За субституиране, на извлечената плазма се използват електролитни разтвори, консервирани серумни белтъци или лиофилизирана плазма респ. прясна плазма. Когато трябва да се извлекат 10-30 mg/l циркулиращи имунни комплекси при свръхимунизирани пациенти е необходимо заедно с тях да се загубят 60 g/l протеини. Извличането на големи количества физиологични вещества заедно с много малки количества патологични съставки се оценява като сериозен недостатък на метода. Твърде сериозен потенциален риск при субституирането на белтъчните разтвори са анафилактичните реакции и трансмисивните вирусни инфекции като хепатит и синдрома на придобитата имунна недостатъчност, особено при приложението на прясно-замразена плазма. Стремещът да се избегне този риск наложи използването на разтвор от human albumin, който от своя страна може да доведе до отклонения в плазмения състав и до нарушения в коагулационната система. В резултат на бързото развитие и широкото приложение на терапевтичната плазмафереза много автори признават необходимостта от подобряване на сегашната практика с цел селективно извличане само на патогенни плазмени компоненти, както и понижаването на разходите и



риска чрез изключването на протеин съдържащите заместващи разтвори. В състояние да отговорят на тези важни изисквания са различните системи за имуноадсорбция-щащи и елегантни методи за екстракорпорална обработка само на сепарирана плазма, целящи извличането единствено на патогенните съставки. Включени в съвременни схеми за синхронизирана с медикаментозна патогенетична терапия ИА, те показват обнадеждаващи резултати при лечението на множество автоимунни заболявания. Това даде основание на Международната организация за изкуствени органи да обедини плазма сепарацията, каскадната филтрация и плазма перфузията под самостоятелното наименование плазма терапия. В момента се изследват множество селективни и специфични методи за адсорбция на плазмени съставки въз основа на имунологичните и физикохимичните особености на антителата. Средно годишно в света се публикуват около 60 статии по проблемите на селективната адсорбционна плазма-терапия. Развитието на терапевтични системи базирани на имуноадсорбционните технологии представляват предизвикателство и интерес както за изследователи, така също за практикуващи лекари и инженери към постигане на сигурност, ефективност и икономичност при лечението на автоимунните заболявания с бъбречни лезии.

### 3. Цел и задачи

#### 3.1. Цел

Да се оцени мястото на селективната адсорбционна плазма-терапия при лечението на автоимунни заболявания с бъбречни лезии.

#### 3.2. Задачи

За осъществяване на целта беше необходимо да се поставят за разрешаване следните задачи:

3.2.1. Да се проследи и сравни клиничното и лабораторното повлияване от приложеното лечение непосредствено след прилагането на САПТ, в края на първия, третия и шестия месец.

3.2.2. Да се установят измененията в някои лабораторни параметри.

3.2.2.1. Да се проследят промените в плазменото ниво на общия белтък.

3.2.2.2. Да се проследят промените в плазменото ниво на албумина.

3.2.2.3. Да се проследят промените в плазменото ниво на креатинина.

3.2.2.4. Да се проследят промените в плазменото ниво на С-реактивния протеин.

3.2.2.5. Да се проследят промените в броя на тромбоцитите.

3.2.3. Да се проследят промените в някои показатели на хуморалния и клетъчния имунитет.

3.2.3.1. Да се проследят количествено промените в някои показатели на хуморалния имунитет след приложението на лечението:

а/ Нивата на плазмените имуноглобулини-ИгА, ИгГ, ИгМ;

б/ Плазмените нива на СЗс и С4;

в/ Плазмените нива на циркулиращите имунни комплекси;

г/ Антителата срещу двойноверижната ДНК;

д/ Антителата срещу гломерулната базална мембрана;

е/ Антителата срещу неутрофилната цитоплазма;

ж/ Антителата срещу ацетилхолиновите рецептори;

з/ Плазменото ниво на ревматоидния фактор;



3.2.3.2. Да се установи и проследи отношението между Т4/Т8 лимфоцитите, което носи информация за някои промените в клетъчно-медиирания имунитет;

3.2.4. Да се контролира ефекта от лечението върху активността на процеса чрез хистологично изследване на биопсичен материал от бъбрека преди и на шестия месец след САПТ;

3.2.5. Да се оценят страничните действия появили се в хода на лечението със САПТ

#### 4. Материал и методи

##### 4.1. Характеристика на изследвания контингент болни

Настоящото проучване обхваща 118 болни с автоимунни заболявания придружени от бъбречни лезии, при които най-вероятно става дума за единен имунен дефект от супресорен тип. Болните са разпределени в три групи със сходна възрастова структура, с преобладаващ брой жени. На всички е прилагана еднаква патогенетична медикаментозна терапия. Трите групи се различават по комбинираното използване на методи за извънтелесна плазма-терапия. При първата група се прилага САПТ и медикаментозна терапия, при втората ПФ и медикаментозна терапия, а при третата само медикаментозна терапия.

##### 4.1.1. Група болни страдащи от автоимунни заболявания с бъбречни лезии лекувани със САПТ

В тази група са включени 56 болни страдащи от автоимунни заболявания с бъбречни лезии на средна възраст 51,44 години, които бяха лекувани със САПТ. От тях жените са 29 и мъжете 27. Всички бяха подбрани измежду насочваните за лечение с плазмафереза. Диагнозата бе поставена по клинични, лабораторни, имунологични и при някои от тях по хистологични данни. На таблица 2 е представена групата болни включена в проучването по възраст, пол, диагноза, тип селективна адсорбционна система и брой осъществени лечебни процедури. Продължителността на основното заболяване се движи от 3 месеца до 8 години преди започването на САПТ

Таблица 2. Болни страдащи от автоимунни заболявания с бъбречни лезии, на които е приложена САПТ

	Име	Р.д	Год	Пол	Диагноза	Колонка	Брой САПТ
1	Л. М.	18	73	ж	М.Г. РА, ГН	IM-TR, IM-PH	7
2	Р. Д.	47	44	ж	С.Л.Е.	Prot.A-IMRE	2
3	К. К.	42	49	ж	СЛЕ-С.С.Т.Б.(Sharp syndr.)	Prot.A-IMRE	5
4	З. Ф.	54	37	м	РА.Sicca syndr.Пемф. вулг.,ГН	IM-PH	5
5	В. У.	22	69	ж	М.Г., СЛЕ	IM-TR	4
6	Х. Б.	46	45	ж	С.С.Т.Б.(Sharp syndr.)	IM-PH	6
7	М.Х.	26	65	ж	ХУС инд. от Mitomycin ,ОБН	Prot.A-Excorim	5
8	Х. З.	59	32	м	Полиартериитис нодоза.СНГН	Prot.A-Excorim	3

9	В. Г.	28	63	м	ТПП, ХУС, АИ	Prot.A-Excorim	4
10	К. Ф.	58	33	ж	С.С.Т.Б. (Sharp syndr.)	Prot.A-IMRE, IM-PH	9
11	А. Б.	43	48	ж	СЛЕ, МГ, Пемфигус вулг.	IM-PH, IM-TR	7
12	И. Р.	22	69	ж	С.С.Т.Б. (Sharp syndr.)	IM-PH	6
13	И. Ф. К.	41	50	ж	С.С.Т.Б. (Sharp syndr.)	IM-PH	4
14	Ф. Г.	41	50	м	Т.Т.П. (М. Moschovitz), ОБН	Prot. A- Excorim	4
15	М. К.	67	24	ж	СЛЕ-ГН	IM-PH	3
16	Й. В.	37	54	м	СЛЕ, БПГН	Prot.A-Excorim	4
17	М. Б.	24	67	ж	РА, МГ, Миастенна криза, ГН	Prot.A- IMRE	3
18	Е. А.	43	48	ж	БПГН	Prot.A-IMRE	3
19	Е. К.	19	72	ж	СЛЕ, ГН	Prot.A-IMRE	3
20	Й. Х.	22	69	м	РА, Левкоцитокласт. васк., СН ГН	Prot.A-Excorim	7
21	А. С.	52	39	м	Полиартериитис нодоза, ФСГН	IM-PH	8
22	М. А.	38	53	ж	РА, МГН	IM-TR	6
23	Т. В.	23	68	ж	Lambert-Eaton syndr. ГН, Ca-col	IM-TR	3
24	Г. Л.	57	34	м	СЛЕ, Васкулит, БПГН	IM-PH	5
25	М. Б.	26	65	ж	Гран. Васкулит, СНГН Wegener,	Prot.A -Excorim	6
26	А. М.	28	63	ж	СЛЕ, БПГН	Prot.A-Excorim	6
27	В. П.	69	22	м	Goodpasture syndr., БПГН	Prot.A-Excorim	5
28	Ю. Б.	70	21	м	Goodpasture syndr., БПГН	Prot.A-Excorim	5
29	Г. Е.	65	26	м	Полиартериитис нодоза, ФСГН	IM-PH	5
30	Е. П.	28	63	ж	Полиартериитис нодоза, БПГН	Prot.-Excorim	4
31	Е. К.	31	60	м	РА, ГН	IM-PH	7
32	А. Т.	36	55	м	СЛЕ	IM-PH	7
33	Е. К.	47	44	м	ТПП ( М. Moschovitz)	Prot.A-Excorim	3
34	А. Г.	23	68	ж	Гр. на Wegener, БПГН	IM-TR	5
35	Б. Щ.	24	67	ж	СЛЕ, ХУС	IM-PH	9
36	К-Х. Ш.	41	50	м	Goodpasture, ГН	IM-PH	9
37	Х. Ц.	33	58	м	ССТБ (Sharp syndr.)	IM-PH	7
38	М. Х.	17	74	ж	ТПП (Moschovitz), ОБН	Prot.A-IMRE	3
39	Е. К.	14	77	м	РА, ГН	IM-TR	6
40	Х. Г.	39	52	м	ТПП, БН	Prot.A- IMRE	3



41	И. В.	27	64	м	БПГН	Prot.A-Excorim	3
42	М. Щ.	40	51	м	Sjogren syndr., СЛЕ, ГН.	IM-PH	3
43	М. М.	65	26	м	Goodpasture syndr, БПГН	IM-PH	6
44	Х. К.	53	38	ж	СЛЕ, БПГН	IM-PH	6
45	Б. Х.	47	44	ж	СЛЕ, БПГН	IM-PH	7
46	Е. Ф.	29	62	м	РА, МГН	IM-PH	5
47	К. М.	23	68	м	СЛЕ, ГН	IM-PH	6
48	М. Р.	58	33	м	ФСГС в транспл. бъбрек	Prot.A-Excorim	3
49	Е. Г.	30	61	ж	РА, МГН	IM-TR	4
50	Й. К.	18	73	м	МГ, ГН	IM-TR	3
51	Е. М.	64	27	ж	СЛЕ, БПГН	IM-TR	3
52	М. Г.	53	38	ж	СЛЕ	IM-PH	5
53	М. З.	26	65	ж	Полиартериитис нодоза.ФСГН	IM-TR	7
54	Д. Р.	69	22	ж	СЛЕ, ГН	IM-TR	8
55	Г. Г.	47	46	м	РА, МГН	IM-TR	3
56	Н. П.	31	62	м	МГ, ХВДП, ГН	IM-PH	4

51,44

282

Разпределението на нозологичните единици в рамките на общия контингент в групата на лицата лекувани със САПТ е изобразено на фигура 3. Изразено в абсолютен брой и в проценти съотношението между отделните водещи заболявания е както следва: Системен еритематозен лупус- 16 души (28,58%); Ревматоиден артрит- 9 (16,08%); Полиартериитис нодоза-5 (8,93%); Смесена съединителнотъканна болест (Синдром на Sharp)-5 (8,93%); Тромботична тромбоцитопенична пурпура-5 (8,93%); Синдром на Goodpasture-4 (7,15%); Бързопрогресиращ гломерулонефрит-2 (3,57%); Миастения гравис-4 (7,15%); Грануломатоза на Wegener-2 (3,57%); Хемолитично уремичен синдром- 1 (1,78%); Фокална и сегментна гломерулна склероза в трансплантиран бъбрек-1 (1,78%); Синдром на Lambert-Eaton-1 (1,78%); Синдром на Sjogren-1 (1,78%) (таблица 25).

От включените в проучването болни 4 бяха със запазена бъбречна функция без азотна задръжка, 7 с остра бъбречна недостатъчност, 5-ма с начална бъбречна недостатъчност (ХБН I степен), 13 с изразена (ХБН II степен), 18 с напреднала (ХБН III степен) и 9 с терминална (ХБН IV степен) по класификацията на Разбойников-Мушмов. При 25 от тях бъбречното заболяване протече като бързопрогресиращ гломерулонефрит (болни - 2,3,8,11,15,16,18,19,21,25-30,32,34,35,37,41,43-45,51,54)

Таблица 25. Болни с автоимунни заболявания с бъбречни лезии лекувани със САПТ

Заболяване	Брой болни
Системен еритематозен лупус	16
Ревматоиден артрит	9
С.С.Т.Б.(Sharp syndrome)	5
Т.Т.Р. (Morbus Moschovitz)	5
Goodpasture syndrome	4
БПГН	2
Полиартериитис нодоза	5
Миастения гравис	4
Грануломатоза на Wegener	2
Хемолитично уремичен синдром	1
Фокална и сегментна гломерулна склероза в трансплантиран бъбрек	
Синдром на Lambert-Eaton	1
Синдром на Sjogren	1
	1
Общ брой	56

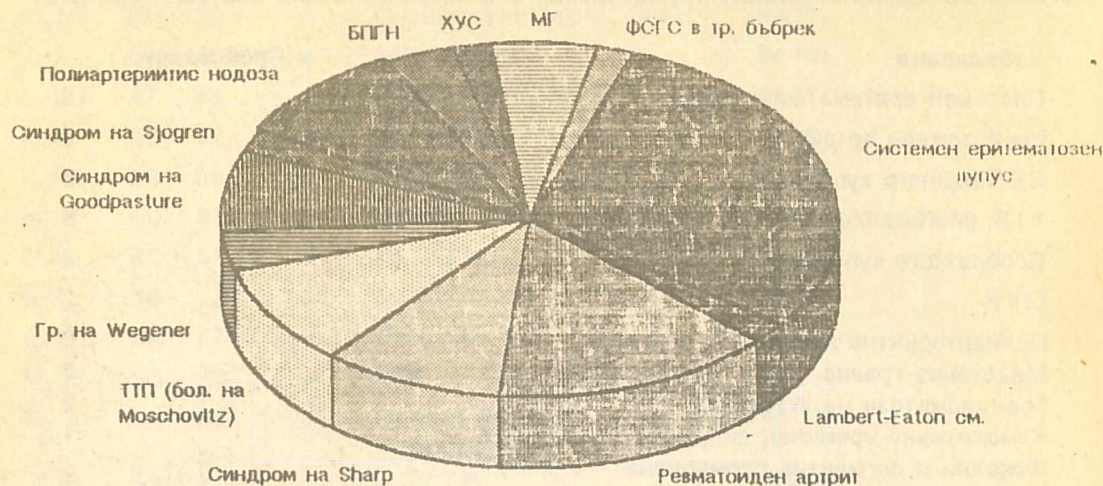
На 53 болни бе проведен по един курс САПТ. От цялата група повторен лечебен курс се наложи по клинични, лабораторни и имунологични показатели само на трима от наблюдаваните, които бяха съответно с грануломатоза на Wegener, ССТБ и системен еритематозен лупус. В таблица 2 първата болна-М. Б. е обозначена с пореден номер 6, А. Б. с номер 11 и М. Б. с номер 25.

На таблица 3 са представени обобщените резултати от проведените курсове САПТ. В първата колона се дава броят на всички лекувани болни.

От втората колона се вижда, че само при трима болни се е наложил повторен курс САПТ, докато при останалите 53 е бил достатъчен един лечебен курс. Следващите рубрики от таблицата показват, че в рамките на един лечебен курс се провеждат средно по 5,09 сеанса САПТ с продължителност на всеки лечебен курс средно 15,98 дни, за което време се перфузира общ обем плазма показан в последната колона.

Наблюдението се осъществяваше в продължение на 6 месеца. Клинични, лабораторни и имунологични изследвания се провеждаха преди започване на лечението, непосредствено след приключването на САПТ, в края на първия месец, в края на третия и в края на шестия. Биопсичните проби бяха вземани преди лечението и на шестия месец след него.





Фигура 3. Разпределение на болните по нозологични единици

При нито един от болните лечението не беше прекъснато поради странични ефекти от приложената САПТ.

Таблица 3. Обобщаващи данни за проведените САПТ

Брой болни	САПТ курс 1/2	Сеанси за курс брой	Лечебен курс дни	Общ обем перфузирана плазма (L) 27.48
56	53/3	5.09	15.98	

Всички пациенти получаваха еднакво медикаментозно патогенетично лечение с кортикостероиди и имunosупресивни медикаменти, на чиито фон бе проведена САПТ. Лечението започваше с по три интравенозни инфузии Methylprednisolon по 1gr/24h в продължение на три последователни дни, след което се преминаваше на 20 mg/24h Prednisolon-еднократен прием сутрин. Всеки пациент получаваше също така еднократно дневно и Cyclophosphamide per os 2.5 mg/kg G.



който се включваше на четвъртия ден от началото на лечението, след завършване пулсовата терапия с Methylprednisolon. В последствие дозата се понижаваше, в случай че броят на левкоцитите спадеше под  $3 \times 10^9/L$ . Изключение правеха само болните с Т.Т.П. (Morbus Moschovitz), които бяха лекувани с 2 mg/kg G Prednison инициално и Vincristine по 0,1 mg/kg G интравенозно седмично

Провеждането на САПТ започваше на четвъртия ден след началото на лечението, 24 часа след като приключи пулсовата терапия с Methylprednisolon-схема на A. Palmer и D. Taube (Palmer A 1991).

#### 4.1.2. Група болни с автоимунни заболявания и бъбречни лезии лекувани с плазмафереза

29 болни с автоимунни заболявания и бъбречни лезии, на които бе приложена комбинация от плазмафереза и конвенционално патогенетично лечение бяха проследени за същия период от време, както при предходната група. Разпределението на контингента по възраст (средна възраст 49,48 години) и по заболявания, представени в таблица 4 беше приблизително същото както при първата група. Отношението жени към мъже възлизаше на 15:12 в абсолютен брой. Проведеното медикаментозно лечение не се отличаваше по дози и вид от описаното по-горе. На четвъртия ден от началото на лечението започваше прилагането на плазмафереза. На всеки болен бяха проведени средно по 6,11 процедури. Със запазена бъбречна функция бяха 9 души, с остра бъбречна недостатъчност 3-ма, с начална хронична бъбречна недостатъчност (ХБН I степен) 2, изразена хронична бъбречна недостатъчност (ХБН II степен) 13 и 2-ма с напреднала (ХБН III степен).

Таблица 4 Болни с автоимунни заболявания с бъбречни лезии лекувани с плазмафереза

Заболяване	Брой болни
Системен еритематозен лупус	11
Ревматоиден артрит	6
С.С.Т.Б.(Sharp syndrome)	4
Т.Т.П. (Morbus Moschovitz)	3
Goodpasture syndrome	3
БПГН	1
Полиартериитис нодоза	1
Общ брой	29

#### 4.1.3. Контролна група

При 33-ма болни с имунни бъбречни заболявания, лекувани с конвенционални методи без прилагането на извънтелесно очистване на кръвта, беше проследен ходът на заболяването, също така за продължителност от 6 месеца. Условно ние ще наричаме тази група контролна. Разпределението по диагнози и брой, което наподобява това в първата група е представено на таблица 5. Средната възраст вътре в групата е 51,24 години, а съотношението по пол ж:м=18:15. Със запазена бъбречна функция бяха 6 болни, с остра бъбречна недостатъчност 3, с начална



хронична бъбречна недостатъчност (ХБН I степен) 4-ма, с изразена хронична бъбречна недостатъчност (ХБН II степен) 11 и с напреднала хронична бъбречна недостатъчност (ХБН III степен) 9. Приложените медикаменти не се отличаваха по вид и дози от използваните в първата група.

За проследяване на ефекта от прилаганите лечебни методи при всички болни бяха сравнявани подбраните показатели преди започване на лечението, на първия, третия и шестия месец. При първа и втора група се проследяваха резултатите и непосредствено след прилаганета на екстракорпоралната плазма-терапия.

**Таблица 5. Контролна група**

Забеляване	Брой болни
Системен еритематозен лупус	10
Ревматоиден артрит, МГН	6
С.С.Т.Б.(Sharp syndrom)	3
ТПП (Morbus Moschovitz), ОБН	3
БПГН	1
Goodpasture syndrome	3
Полиартериитис нодоза	5
Грануломатоза на Wegener	2
Общ брой	33

## 4.2. Използвани методики

### 4.2.1. Терапевтични методи

#### 4.2.1.1. САПТ

##### 4.2.1.1.1. Използвани апарати

4.2.1.1.1.1. Citem 10-производство на Excorim KB, Lund, Швеция, създадена за осъществяване на САПТ с Immunosorba Protein A 62,5 със собствена система за регенерация на колонките по време на процедурата. Работи с две колонки, които превключва последователно.

4.2.1.1.1.2. Plasauto 1000-производство на Asahi Medical, Tokyo, Япония, подходящ за САПТ с Immusorba TR 350 и Immusorba PH 350.

##### 4.2.1.1.2. Използвани колонки за САПТ

4.2.1.1.2.1. Prosorba-производство на Imre Corp., Seattle, WA, САЩ, съдържаща ПрА имобилизиран върху силициев двуокис.

4.2.1.1.2.2. Immunosorba Protein A 62,5, производство на Excorim KB, Lund, Швеция, съдържаща ПрА имобилизиран върху сефароза.

4.2.1.1.2.3. Immusorba TR 350-производство на Asahi Medical, Tokyo, Япония, лиганд аминокиселината триптофан имобилизирана върху поливинилалкохол.

**4.2.1.1.2.4. Immusorba PH 350**-производство на Asahi Medical, Tokyo, Япония, лиганд аминокиселината фенилаланин имобилизирана върху поливинилалкохол.

#### **4.2.1.1.3. Методика на САПТ**

Провеждането на САПТ започва на четвъртия ден след началото на лечението, 24 часа след като приключи пулсовата терапия с Methylprednisolon-схема на A. Palmer и D. Taube. Процедурите се извършват през ден.

Съдов достъп-чрез канюлацията на периферните вени. В случай на недостатъчен дебит-двойнолуменен катетер във v. subclavia или v. jugularis.

За постигане на ефективен антикоагулантен ефект се използва хепарин 40IU/kgG/h по S Hosokawa. В началото на процедурата се аплицира въвеждаща доза от 5000 IU хепарин. Останалото количество-равномерно на всеки час.

Кръвен дебит по време на процедурата-80-100 ml/min и плазмен ток през адсорбционната колонка-10-30 ml/min.

Продължителността на всеки сеанс САПТ-150-180 мин.

#### **4.2.1.2. Плазмафереза**

За плазма-сепарция се използваха филтрите Plasmaflo AP 0,5H-производство на Asahi Medical, Tokyo, Япония, включени към извънтелесния контур. При провеждане на плазмаферезата и на САПТ с Prosorba, плазмафилтърът и адсорбционната колонка се монтираха към апарат за хемодиализа Fresenius 2008 на фирмата Fresenius ФРГ.

#### **4.2.1.3. Хемодиализа**

Провежда с апарат за хемодиализа Fresenius 2008 на фирмата Fresenius ФРГ с хемодиализни филтри на същата фирма

#### **4.2.1.4. Имуносупресивно лечение**

##### **4.2.1.4.1. Methylprednisolon, Pharmafina Ltd.**

Три интравенозни инфузии Methylprednisolon по 1gr/24h, допълнително смесен в 250 ml 5% разтвор на глюкоза, в продължение на три последователни дни в началото на лечението.

##### **4.2.1.4.2. Cyclophosphamid, Biosin Arzneimittel GmbH, Щутгарт**

Еднократно дневно по 2,5 mg/kg G Cyclophosphamide per os, който се включваше на четвъртия ден от началото на лечението, след завършване пулсовата терапия с Methylprednisolon. В последствие дозата се коригира при спадане на левкоцитния брой под  $3 \times 10^9/L$ .

##### **4.2.1.4.3. Prednisolon, Ferring Arzneimittel GmbH, Кийл**

20 mg/24h Prednisolon приетан per os еднократно сутрин, който се включваше на четвъртия ден от началото на лечението, след завършване пулсовата терапия с Methylprednisolon.

##### **4.2.1.4.4. Prednison, Ferring Arzneimittel GmbH, Кийл**

2 mg/kg G Prednison еднократно сутрин

##### **4.2.1.4.5. Vincristine, Lilli Deutschland GmbH, Бад Хомбург**

Vincristine интравенозно по 0,1 mg/kg G еднократно седмично



#### 4.2.2. Клинично изследване

При всички болни диагнозата е поставена по клинични данни в съчетание с лабораторните, имунологичните и хистологични резултати. Последните три групи от методи имат както строго диагностична функция, така и контролна с широки възможности за проследяването на промените от приложеното лечение и на показателите за активност и хроничност на бъбречните лезии.

Проследени клинични параметри: общо състояние; самочувствие; телесна температура; кръвно налягане; сърдечен ритъм; дишане; диспептични оплаквания; ставни прояви.

Проследявани странични явления: студени тръпки и втрисане; фебрилитет; затруднено дишане и бронхоспазъм; гадене и повръщане; диарични изхождания; ставни болки.

#### 4.2.2. Лабораторни изследвания

4.2.2.1. Общ белтък-автоматизиран протеинов тест Bio-Rad за общ белтък

4.2.2.2. Албумин-автоматизиран протеинов тест Bio-Rad за албумин

4.2.2.3. Креатинин по ензимен метод на W G Guder

4.2.2.4. С-реактивен протеин- лазернефелометричен метод с полиспецифични заешки антитела срещу СРП

4.2.2.5. Тромбоцити-автоматизирано електронно изброяване по импедансния метод на Coulter

#### 4.2.3. Биопсично изследване

При 21 болни диагнозата беше верифицирана чрез закрыта пункционна бъбречна биопсия под ехо контрол, която беше повторена след 6-ия месец. Биопсичните материали са обработвани по парафиновия метод и оцветявани рутинно с хематоксилин-еозин, Ван Гизон за съединителна тъкан и ПАС за базални мембрани и некроза. За оценка и сравняване на хистологичните промени бяха избрани три критерия: наличие на полулуния; наличие на некротизиращ гломерулит; наличие на гломерулна склероза. Първият и третият критерий се изразяваха в проценти на засегнатите спрямо общия брой гломерули в хистологичния материал, а вторият с тристепенна скала; (+) слабо изразен; (++) умерено изразен; (+++) значителен. С (-) се означаваше отсъствието на процес. Разпределението на биопсирани болни по нозологични единици е представено на таблица 6.

Таблица 6 Болни контролирани с биопсии за хистологично изследване

Заболяване	Брой болни
Системен еритематозен лупус	9
Ревматоиден артрит, МГН	2
С.С.Т.Б.(Sharp syndrom)	1
БПГН	1
Goodpasture syndrome	2
Полиартериитис нодоза	4
Грнуломатоза на Wegener	2
Общ брой	21

#### 4.2.4. Имунологично изследване

##### 4.2.4.1. Хумораден имунитет

4.2.4.1.1. ИгА, ИгГ, ИгМ-лазернефелометрично с полиспецифични заешки антитела срещу ИгА, ИгГ, ИгМ

4.2.4.1.2. СЗс, С4- лазернефелометрично с полиспецифични заешки антитела срещу СЗс и С4

4.2.4.1.3. Циркулиращи имунни комплекси-ELISA за ЦИК

4.2.4.1.4. Антитела срещу двойновериждната ДНК-SYNELISE за ДНКАТ

4.2.4.1.5. Антитела срещу гломерулната базална мембрана-GPA-ELISA за ГБМАТ

4.2.4.1.6. Антитела срещу неутрофилната цитоплазма-ANCA-ELISA

4.2.4.1.7. Антитела срещу ацетилхолиновите рецептори-алфа-Бунгаротоксин-свързващ тест по Lindstrom (Lindstrom J M 1977)

4.2.4.1.8. Ревматоиден фактор-NA-Latex-RF-Reagent за нефелометричен анализ на РФ

##### 4.2.4.2. Клетъчен имунитет

4.2.4.2.1. Т4/Т8-маркиране на двете Т-клетъчни субпопулации с използване на CD4 и CD8 моноклоналните антитела и последващо квантифициране с помощта на поточна цитометрия

#### 4.5. Статистическа обработка

Получените резултати бяха обработени статистически по метода на вариационния анализ, като изчислявахме t-критерия и отчитаме уровен на значимост. За значимост и достоверност приехме  $p < 0,05$ .

### 5. Резултати

#### 5.1. Промени в проучените лабораторни параметри

##### 5.1.1. Общ белтък

При 107 болни от трите групи бе изследван общия белтък след прилагането на комбинираното лечение (таблица 7).

Таблица 7 Промени в плазменото ниво на общия белтък g/l

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С)	70,64	68,86	66,56	68,59	67,94
n=47	±10,50	±7,51	±8,77	±7,15	±14,25
ПФ(П)	71,64	62,46	67,56	69,54	68,94
n=27	±10,57	±7,54	±8,82	±7,15	±14,36
Контр.гр.(К)	70,1	±27	68,73	68,33	68,16
n=33			±16,86	±6,79	±13,60



C:П $p > 0.1$	C:П $p < 0.01$	C:П $p > 0.1$	C:П $p > 0.1$	C:П $p > 0.1$
C:K $p > 0.1$		C:K $p > 0.1$	C:K $p > 0.1$	C:K $p > 0.1$
П:K $p > 0.1$		П:K $p > 0.1$	П:K $p > 0.1$	П:K $p > 0.1$

Незначителните промени в плазменото му ниво при трите групи се дължи на неспецифични въздействия. Значимата разлика, която се наблюдава между първа и втора група след ПТ, се дължи на технологичните специфики на плазмафереза.

### 5.1.2 Промени в плазменото ниво на албумина

Таблица 8 Промени в плазменото ниво на албумина g/l

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=47	48,28 ±5,85	44,75 ±7,52	45,06 ±6,97	44,57 ±6,21	47,58 ±6,39
ПФ(П) n=27	45,7 ±5,68	47,65 ±7,17	45,54 ±6,6	46,30 ±6,03	44,93 ±6,02
Контр.гр.(К) n=33	50,76 ±6		47,55 ±7,35	48,24 ±6,5	50,06 ±6,71
	C:П $p > 0.1$	C:П $p < 0.01$	C:П $p > 0.1$	C:П $p > 0.1$	C:П $p > 0.1$
	C:K $p > 0.1$		C:K $p > 0.1$	C:K $p > 0.1$	C:K $p > 0.1$
	П:K $p > 0.1$		П:K $p > 0.1$	П:K $p > 0.1$	П:K $p > 0.1$

Промените, настъпили в плазменото ниво на албумина в резултат на лечението, са изследвани при 107 болни. Между отделните групи няма статистически достоверни разлики, освен между първа и втора група непосредствено след приложената ПТ (таблица 8).

### 5.1.3. С-реактивен протеин

Като острофазов маркер С-реактивният протеин претърпя съществени промени по време на проучването. Той беше проследен при 78 болни.

Таблица 9. Стойности на С-реактивния протеин повлияни от различни терапевтични комбинации mg/l

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=34	11,28 ±7,98	2,7 ±3,06	1,64 ±1,92	2,91 ±2,73	2,26 ±1,63
ПФ(П) n=21	12,10 ±8,22	2,19 ±2,26	1,97 ±2,09	3,79 ±2,95	8,96 ±1,93
Контр.гр.(К) n=23	11,54 ±8,08		4,79 ±2,16	5,39 ±2,33	8,96 ±1,93
	C:П p>0.1	C:П p>0.1	C:П p>0.1	C:П p>0.1	C:П p<0,001
	C:К p>0.1		C:К p<0,001	C:К p<0,001	C:К p<0,001
	П:К p>0.1		П:К p<0,001	П:К p<0,001	П:К p<0,001

След прилагането на плазма-терапия неговото ниво се нормализира много бързо и трайно. Резултатите са представени в таблица 9. От третия месец нататък СРП показва трайна и статистически потвърдена тенденция за по ниски стойности при първата група лекувана със САПТ в сравнение с ПФ и контролната група

#### 5.1.4. Промени в броя на тромбоцитите

Таблица 10. Промени в броя на тромбоцитите след лечението  $\times 10^9/l$

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=47	83,07 ±39,66	85,82 ±36,22	97,73 ±37,25	215,45 ±79,56	241,27 ±70,13
ПФ(П) n=27	86,92 ±38,94	71,39 ±33,91	101,33 ±36,03	205,5 ±78,95	214,50 ±73,23
Контр.гр.(К) n=33	102,1 ±39,7		116,74 ±36,80	166,16 ±76,95	175,21 ±71,39
	C:П p>0.1	C:П p>0.1	C:П p>0.1	C:П p>0.1	C:П p>0.1
	C:К p>0.1		C:К p>0.1	C:К p=0.5	C:К p<0,01
	П:К p>0.1		П:К p>0.1	П:К p>0.1	П:К p>0.1



В резултат на проведеното лечение настъпват значителни промени в абсолютния брой на тромбоцитите. Изследвахме 108 болни от трите групи, които бележат стабилна тенденция към повишаване. Добра статистическа значимост за разликата между групата лекувана със САПТ и останалите изследвани групи се наблюдава само на шестия месец при сравняването с контролната група.

## 5.2 Промени в показателите на хуморалния и клетъчния имунитет

### 5.2.1. Промени в показателите на хуморалния имунитет

#### 5.2.1.1. Резултат от изследването на ИгА

Плазмените нива на ИгА бяха проследени при 105 болни.

Таблица 11. Резултати от изследването на ИгА g/l

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=45	2,40 ±1,04	1,85 ±0,91	1,84 ±0,81	2,01 ±0,87	2,14 ±0,85
ПФ(П) n=27	2,85 ±1,07	2,24 ±0,97	2,22 ±0,83	2,41 ±0,9	2,5 ±0,87
Контр.гр.(К) n=33	2,65 ±1,07		2,06 ±0,84	2,22 ±0,91	2,33 ±0,87
	С:П $p>0,1$	С:П $p>0,05$	С:П $p>0,5$	С:П $p>0,1$	С:П $p>0,05$
	С:К $p>0,1$		С:К $p>0,1$	С:К $p>0,1$	С:К $p>0,1$
	П:К $p>0,1$		П:К $p>0,1$	П:К $p>0,1$	П:К $p>0,1$

На таблица 11 са представени резултатите от изследванията, които бележат незначителна тенденция към понижаване на плазмените нива.

#### 5.2.1.2 Резултат от изследването на ИгМ

Таблица 12 Резултати от изследването на ИгМ g/l

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=43	1,81 ±1,15	1,18 ±0,59	1,44 ±1,23	1,28 ±0,65	1,40 ±0,64
ПФ(П) n=27	2,26 ±1,14	1,59 ±0,55	1,83 ±1,17	1,67 ±0,59	1,81 ±0,6

Контр.гр.(К) n=33	1.91 $\pm$ 1.12		1.59 $\pm$ 0.6	1.61 $\pm$ 0.61	1.6 $\pm$ 0.61
	C:П p.>0.1	C:П p.<0.001	C:П p.>0.1	C:П p.<0.01	C:П p.<0.01
	C:K p>0.1		C:K p>0.1	C:K p>0.1	C:K p>0.1
	П:K p>0.1		П:K p>0.1	П:K p>0.1	П:K p>0.1

В проследяването на ИгМ бяха включени 103 болни. Резултатите от изследването представени в таблица 12 говорят за значима разлика между първа и втора група непосредствено след ПТ, на третия и на шестия месец.

#### 5.2.1.3. Резултати от изследването на ИгГ

При 104 болни е проследена динамиката в плазмените стойности на ИгГ. Резултатите от това изследване са обобщени в таблица 13.

Таблица 13 Резултати от изследването на ИгГ g/l

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=44	15.09 $\pm$ 4.51	7.4 $\pm$ 4.51	8.11 $\pm$ 3.74	9.45 $\pm$ 3.28	11.11 $\pm$ 3.39
ПФ(п) n=27	15.89 $\pm$ 7.19	6.95 $\pm$ 4.52	8.25 $\pm$ 3.73	9.48 $\pm$ 3.34	11.25 $\pm$ 3.50
Контр.гр.(К) n=33	16.07 $\pm$ 6.95		11.32 $\pm$ 3.38	12.04 $\pm$ 3.44	12.64 $\pm$ 3.58
	C:П p.>0.1	C:П p>0.1	C:П p>0.1	C:П p>0.1	C:П p>0.1
	C:K p>0.1		C:K p<0.001	C:K p<0.01	C:K p>0.1
	П:K p>0.1		П:K p<0.01	П:K p<0.01	П:K p>0.1

Между трите групи не се отбелязва сигнификантна разлика в изходната плазмена концентрация. Кинетиката на ИгГ в първа и втора група бележи еднаква тенденция през целия изследван период, без да се появяват значими промени помежду им. Високият уровень на значимост в разликата между първите две групи и третата група се запазва на първия и на третия месец, а на шестия бележи тенденция към понижаване и напълно се загубва.

#### 5.2.1.4. Резултати от изследването на СЗс

Комплементната система е съставна част от хуморалната защитна система на организма. Тя се състои от няколко фактора, обикновено обозначавани като С1 до



С9. В тази работа са проучени плазмените промени при два от тях-С3с и С4. Динамиката в плазмените нива на С3с е проследен при 111 болни.

Таблица 14. Промени в плазменото ниво на С3с mg/d

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=51	67.67 ±28.78	39.57 ±9.73	64.91 ±17.43	72.67 ±17.46	78.67 ±18.3
ПФ(П) n=29	71.87 ±31.47	42.44 ±8.95	68.04 ±17.93	75.81 ±17.96	83.19 ±19.47
Контр.гр.(К) n=31	72.77 ±30.02		69.09 ±17.82	60.03 ±17.53	66.76 ±17.94
	С:П p>0.1	С:П p>0.1	С:П p>0.1	С:П p>0.1	С:П p>0.1
	С:К p>0.1		С:К p>0.1	С:К p<0.01	С:К p<0.01
	П:К p>0.1		П:К p<0.01	П:К p<0.001	П:К p<0.001

При трите групи, в които са разпределени болните, се наблюдава известно спадане на плазмените стойности на С3с до края на първия месец. След първия месец покачването на С3с бележи тенденция към по-бързо повишаване при двете групи лекувани с ПТ, което превъзхожда контролната група с висок уровень на значимост (таблица 14). Промените предизвикани в резултат на САПТ и на ПФ нямат помежду си достоверна разлика.

#### 5.2.1.5. Резултати от изследването на С4.

Таблица 15 Резултати от измененията плазменото ниво на С4 mg/d

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=51	25.33 ±11.41	19.13 ±7.24	34.43 ±10.46	39.93 ±10	39.19 ±11.45
ПФ(П) n=29	28.93 ±12.59	22.63 ±7.89	36.85 ±9.74	41.7 ±9.19	41.52 ±11.9
Контр.гр.(К) n=31	29.39 ±11.45		38.73 ±10.73	26.52 ±9.49	25.73 ±11.41
	С:П p>0.1	С:П p>0.05	С:П p>0.1	С:П p>0.1	С:П p>0.1
	С:К p>0.1		С:К p>0.5	С:К p<0.001	С:К p<0.001
	П:К p>0.1		П:К p>0.1	П:К p<0.001	П:К p<0.001

След провеждане на ПТ плазменото ниво на С4 бележи краткотрайно снижение, последвано от трайна тенденция към повишаване. Между първа и втора група от една страна и трета от друга, на третия и шестия месец се установява разлика с висок уровень на значимост. Проследените промени в плазмените нива на С4 при 111 болни с автоимунни заболявания съпътствани от бъбречни лезии са представени на таблица 15.

#### 5.2.1.6. Резултати от промените в плазменото ниво на ЦИК

Влиянието на проведеното лечение върху циркулиращите имунни комплекси бе проследено при 95 болни. Плазмените нива преди започване на лечението при трите групи са близки по стойност, като разликите между средните величини са незначими.

Таблица 16. Промени в плазменото ниво на ЦИК  $\mu\text{g eq HAG/ml}$

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=43	113.83 $\pm 56.95$	23.72 $\pm 14.4$	26.78 $\pm 13.5$	32.23 $\pm 13.4$	42.11 $\pm 16.88$
ПФ(П) n=25	109.81 $\pm 59.45$	34.33 $\pm 15.53$	38.19 $\pm 13.89$	44.63 $\pm 13.95$	54.71 $\pm 17.57$
Контр.гр.(К) n=27	102.93 $\pm 56.92$		58.04 $\pm 12.51$	59.53 $\pm 13.15$	68.67 $\pm 17.27$
	С:П $p > 0.1$	С:П $p < 0.02$	С:П $p < 0.01$	С:П $p < 0.01$	С:П $p < 0.02$
	С:К $p > 0.1$		С:К $p < 0.001$	С:К $p < 0.001$	С:К $p < 0.001$
	П:К $p > 0.1$		П:К $p > 0.1$	П:К $p < 0.001$	П:К $p < 0.01$

В резултат на ПТ се наблюдава силно снижение на ЦИК и трайно задържане на ниски нива през целия период на проучването. Разликата между двете групи с плазма-терапия и контролната група е сигнификантна с висока степен на значимост. Също така с висока степен на значимост са по-ниските стойности на ЦИК, настъпили след САПТ при съпоставянето им с тези при ПФ (таблица 16).

#### 5.2.1.7. Антитела срещу двойноверижната ДНК

Таблица 17. Резултати от изследването на ДНКат IU/ml

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=19	129.89 $\pm 61$	25.89 $\pm 15.85$	27.84 $\pm 17.48$	37.68 $\pm 23.88$	47.84 $\pm 30.98$



ПФ(П) n=11	100,55 ±53,8	25,18 ±17,87	26,18 ±19,94	30,73 ±21,14	33,82 ±21,96
Контр.гр.(К) n=10	119,4 ±48,06		46,7 ±188,34	49,5 ±22,14	53,5 ±24,16
	С:П p>0.1	С:П p>0.1	С:П p>0.1	С:П p>0.1	С:П p>0.1
	С:К p>0.1		С:К p<0.02	С:К p>0.1	С:К p<0,001
	П:К p>0.1		П:К p<0.05	П:К p>0.1	П:К p>0.1

Промените при антителата срещу двойноверижната ДНК в резултат на лечението бяха проследен при 40 болни, разпределени в трите групи. Набелязана е ясна тенденция към снижаване на плазменото ниво на ДНКат след ПТ и запазване на относително ниски стойности спрямо изходните величини през целия период на наблюдението (таблица 17). Ефектът постигнат от групата лекувана със САПТ е достоверно по-добър от получения при контролната група.

#### 5.2.1.8. Антитела срещу гломерулната базална мембрана

Таблица 18. Промени в плазменото ниво на ГБМАт U

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=4	51.5 ±12,56	23,75 ±5,74	25,57 ±4,43	24,75 ±7,23	24,25 ±4,43
ПФ(П) n=3	54,5 ±14,11	31,92 ±2,38	32,89 ±2,38	29,08 ±3,64	32,75 ±2,22
Контр.гр.(К) n=3	53,5 ±14,11		37,67 ±4,93	38 ±7,81	36,67 ±4,16
	С:П p>0.1	С:П p=0,05	С:П p<0.05	С:П p>0.1	С:П p<0.05
	С:К p>0.1		С:К p<0,05	С:К p>0,05	С:К p<0,05
	П:К p>0.1		П:К p>0.1	П:К p>0,05	П:К p>0.1

Значимо е различието между първа група от една страна, и втора и трета от друга страна при сравняване на стойностите непосредствено след ПТ, на първия и на шестия месец (таблица 18).

#### 5.2.1.9. Антитела срещу неутрофилната цитоплазма

Таблица 19. Резултати от изследването на плазменото ниво на АНСА EU

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=7	63,57 ±14,29	27,57 ±6,78	29,71 ±7,72	29,14 ±8,32	26,29 ±7,18
ПФ(П) n=3	61,83 ±15,95	37,33 ±7,57	33,93 ±4,18	34,5 ±6,24	33 ±7,81
Контр.гр.(К) n=6	62,17 ± 15,44		42,5 ±8,43	40,83 ±9,06	36,33 ±7,37
	С:П p>0.1	С p>0.01	С:П p>0.1	С:П p>0.1	С:П p>0.1
	С:К p>0.1		С:К p<0.05	С:К p<0.05	С:К p<0.01
	П:К p>0.1		П:К p>0.05	П:К p>0.1	П:К p>0.1

Кинетичните промени, настъпващи в плазмените стойности на АНСА под влияние на провежданото лечение, бяха проследени при 16 болни. Ефектът постигнат само от имunosупресивното лечение по отношение на този показател е статистически достоверно по-малък в сравнение с този постигнат от първата група болни. Между втора и трета група различията не показват статистическа значимост (таблица 19).

#### 5.2.1.10. Антитела срещу ацетилхолиновите рецептори

Таблица 20. Промени в плазменото ниво на ААцХРАТ nmol/l

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=4	28,89 ±18,66	6,13 ±5,02	6,96 ±5,59	5,89 ±6,29	7,13 ±5,06
ПФ(П) n=5	29,22 ±17,83	10,77 ±5,09	7,51 ±5,78	6,48 ±7,04	7,11 ±4,86
Контр.гр.(К) n=6	31,8 ±18,61		12,7 ±5,73	11,47 ±6,68	12,93 ±5,03
	С:П p>0.1	С:П p>0.01	С:П p>0.1	С:П p>0.1	С:П p>0.1
	С:К p>0.1		С:К p>0.1	С:К p>0.1	С:К p>0.05
	П:К p>0.1		П:К p>0.1	П:К p>0.1	П:К p>0.1



Резултатите от проучването на ААцХРАТ при 15 болни от трите групи са представени на таблица 20. Наблюдава се значително снижение на плазмените нива вследствие на лечението, но между отделните групи статистически значима разлика не се установява.

#### 5.2.1.11. Плазмено ниво на ревматоидния фактор

Таблица 21. Резултати от промените в плазменото ниво на РФ IU/ml

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=12	134,62 ±53,69	61,67 ±27,61	58,02 ±23,82	53,63 ±29,28	57,67 ±30,39
ПФ(П) n=7	132,6 ±57,74	74,81 ±31,35	74,64 ±28,43	74,14 ±27,71	79,64 ±29,45
онтр.гр.(К) n=9	130,63 ±54,33		106,02 ±35,03	103,1 ±35,98	112,14 ±37,03
	C:P p>0.1	C:P p>0.01	C:P p>0.1	C:P p>0.1	C:P p>0.05
	C:K p>0.1		C:K p<0.01	C:K p<0.01	C:K p<0.01
	P:K p>0.1		P:K p<0.05	P:K p>0.05	P:K p>0.05

В настоящото проучване бяха проследени стойностите на РФ при 28 болни. Резултатите от изследваните плазмени нива на ревматоидния фактор през наблюдавания период показват снижение под влияние на лечението, което е по-силно изразено при първите две групи. САПТ показва много добро повлияване, което достоверно се различава от трета група (таблица 21).

#### 5.2.2. Промени в отношението между Т4/Т8 лимфоцитите

При 61 болни включени в проучването бяха наблюдавани ниски изходни стойности на Т4/Т8. Динамиката на промените показва повишаване на Т4/Т8 отношението при всички лекувани болни в края на първия месец. Резултатът от лечението със САПТ на третия и на шестия месец превъзхожда останалите две групи с висока степен на достоверност (таблица 22).

Таблица 22. Резултати от изследването на Т4/Т8 лимфоцитите

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=23	0,84±0,29	1,09 ±0,32	2,04 ±2,85	1,81 ±0,33	2,19 ±0,3

ПФ(П) n=19	0.95 ±0.28	0.91 ±0.32	1.58 ±3.24	1.07 ±0.34	1.12 ±0.28
Контр.гр.(К) n=19	0.91 ±0.29		1.28 ±3.08	1.23 ±0.34	1.35 ±0.3
	C:П p>0.1	C:П p<0.02	C:П p>0.1	C:П p<.0001	C:П p<.0001
	C:К p>0.1		C:К p>0.1	C:К p<0.001	C:К p<0.001
	П:К p>0.1		П:К p>0.1	П:К p<0.001	П:К p<0.005

### 5.3. Биопсично изследване на бъбрека при болни лекувани със САПТ

При 21 болни бяха проведени бъбречни биопсии преди САПТ и 6 месеца след лечението. При всички болни се отчита изчезването напълно на гломерулните полулуния и на некротизиращия гломерулит (таблица 23). Гломерулна склероза не е установена при биопсираните болни със системен еритематозен лупус, нито преди лечението, нито след него. При болните от всички останали нозологични единици тя бележи стабилна тенденция към прогресиране. Нашите резултати съвпадат с намерени подобни промени у болни лекувани със САПТ и потвърждават ефекта на комбинираното лечение за ограничаване на активността на процеса.

Таблица 23. Бъбречна хистология преди и шест месеца след САПТ

Брой болни по заболявания	Полулуния в (%) преди/след	Некротизиращ гломерулит преди/след	Гломерулна склероза преди/след
Системен еритематозен лупус-13	55%/0%	-/-	0%/0%
Полиартериитис нодоза-3	35%/0%	+++/-	25/35%
Грануломатоза на Wegener-2	45%/0%	++/-	30%/65%
Синдром на Goodpasture-3	50%/0%	++/-	25%/60%

### 5.4. Оценка на бъбречната функция в динамика-промени в нивото на плазмения креатинин

Резултатите от проучването на плазмения креатинин са получени при 107 болни разпределени в трите групи. Наблюдава се снижение на величините при всички болни, без да се достигат нормални стойности. Разликата между по-голямото



снижение при първа група и по малкото при останалите две групи наблюдавано на шестия месец е с висок уровень на значимост. През останалата част от наблюдението промените настъпващи в плазмените нива на креатинина нямат статистически значими разлики между трите сравнявани групи (таблица 24).

Таблица 24. Промени в плазмения креатинин  $\mu\text{mol/l}$

	Преди ПТ	След ПТ	1. Мес.	3. Мес.	6. Мес.
САПТ (С) n=47	464.59 $\pm 190.83$	422.24 $\pm 181.05$	364.19 $\pm 184.02$	316.04 $\pm 163$ 75	285.41 $\pm 130.83$
ПФ (П) n=27	474.63 $\pm 190.54$	357.00 $\pm 185.85$	366.26 $\pm 167.79$	367.63 $\pm 167.79$	379.19 $\pm 131.2$
Контр.гр.(К) n=33	455.2 $\pm 191.41$		362.55 $\pm 184.29$	379.03 $\pm 164.89$	398.76 $\pm 132.8$
	C:П $p > 0.1$	C:П $p > 0.01$	C:П $p > 0.1$	C:П $p > 0.1$	C:П $p < 0.001$
	C:К $p > 0.1$		C:К $p > 0.1$	C:К $p > 0.1$	C:К $p < 0.01$
	П:К $p > 0.1$		П:К $p > 0.1$	П:К $p > 0.1$	П:К $p > 0.1$

### 5.5. Странични ефекти от приложението на САПТ

Нито един от наблюдаваните болни не отпадна от проучването поради странични ефекти от терапевтичната намеса или поради настъпила смърт до края на първия месец. Неблагоприятни ефекти бяха отбелязани предимно при приложението на Prot. A-IMRE. Често след първия час на процедурата се появяваха гадене, повръщане, тахикардии, затруднено дишане и задух, студени тръпки и втрисане. Болните 3 и 10 получиха при два последователни сеанса диария, а при 10 това бе съпроводено и от хипотермия с температура  $35.5^{\circ}\text{C}$ . Оплакванията отзвучаха без остатъчна симптоматика след 18-ия час. Подобни усложнения съобщават през 1989 година W. Samtleben и през 1991 H W Snyder. Най-вероятно причината се крие в откъсване на молекули ПрА и попадането им в кръвната циркулация поради недостатъчна надеждност на технологичния процес за имобилизиране върху матрикса и съответно на това лошо качество на ковалентната връзка. Такива явления не са наблюдавани при Prot.A-Excorim.

Приложението на колонките Immusorba TR-350 и Immusorba PH-350 показаха много добра биологична поносимост и не дадоха почти никакви странични ефекти. В изолирани случаи се появила лекостепенна тахикардия и хипотония, които спонтанно отзвучаваха след изключването.

Поради значителни по-честите усложнения от приложението на колонките Prosorba за САПТ ние се ограничихме с прилагането им само при 8 болни (таблица 2).



От групата лекувана с ПФ при 7 болни по време на процедурата се появиха хипотонии, при 1 силен задух и пристъпна кашлица. при 8 сърцебиене и при двама повръщане. При двама от болните 1-2 часа след лечението се появяваха сърбеж и еритематозен обрив по кожата, придружени от задух. При тях лечението бе преустановено съответно след втората и след третата процедура.

Болните лекувани само с консервативна терапия проявиха странични явления характерни за прилаганите медикаменти, без да се стига до преустановяване на лечението.

#### 5.6. Изход от заболяванията в края на проучването.

През периода на проучването от 56 болни 13 бяха лекувани с поддържаща хемодиализа. В таблица 2 тези болни фигурират под номера 12, 15, 20, 24, 25, 28, 29, 30, 34, 36, 37, 53 и 54. От тях 4 бяха снети окончателно от диализната програма, поради възстановяване на собствената бъбречна функция, след заместителна бъбречна терапия в продължение от 6 до 37 дни-поредни номера в проучването-15, 25, 29, 54. В продължение на 3 до 4 месеца светъл период имаха трима-24, 36, 37 и не се нуждаеха от хемодиализа, но след изтичането на тази пауза бяха включени в редовна програма. От болните на хемодиализа шест не реагираха изобщо на комбинираната терапия-12, 20, 28, 30, 34, 53. Един от тях беше с грануломатоза на Wegener, двама с полиартериитис нодоза, един със Goodpasture syndrome, един с Sharp syndrome и един с ревматоиден артрит при наличие на тежък васкулит. Повторната биопсия направена на Ю. Б.-28 показва силно напреднала гломерулна склероза.

Починаха общо седем от изследваните. Трима от тях между първия и третия месец. Болната Т. В. -23 загина през втория месец от дихателна недостатъчност вследствие на тежка паранеопластична миастенна криза в резултат карцином на колона. При М. Х.-7 и Е. К.-19 не беше изяснена конкретната причина за настъпването на смъртта. И двете са починали в домовете си без да е правена обдукция.

В резултат на дихателна недостатъчност и пневмония загинаха М. Х.-38 и Х. Г.-40, а при К-Х. Щ.-36 причината бе хеморагичен пневмонит.

Микотична септикемия бе приета като причина за смъртта на А. Г.-34.

В края на проучването болните М. Б.-17, Е. К.-31, Х. Б.-6 и М. Щ.-42 нямаха данни за азотна задръжка. При нито един от тях диагнозата не е била доказвана биопсично. Всички останали включени в проучването бяха с различни степени на бъбречна недостатъчност в края на шестия месец.

Субективно значително подобрение бе отбелязано при страдащите от различни форми на артралгия. Проведеният първи курс на лечение не повлия стоящите на преден план ставни оплаквания при болната Х. Б.-6. Настъпи ограничаване силата на захвата и невъзможност за свиване на ръката в юмрук. След повторен курс на лечение в период от четири месеца настъпи подобрение на субективните оплаквания и възможност за пълноценно движение на пръстите на ръката.

Поради рецидив на водещите оплаквания от пемфигус на фарингеалната стена се наложи повторен лечебен курс на болната А. Б.-11. И двата курса имаха бърз благоприятен ефект с премахване на затрудненията и болката при гълтане.

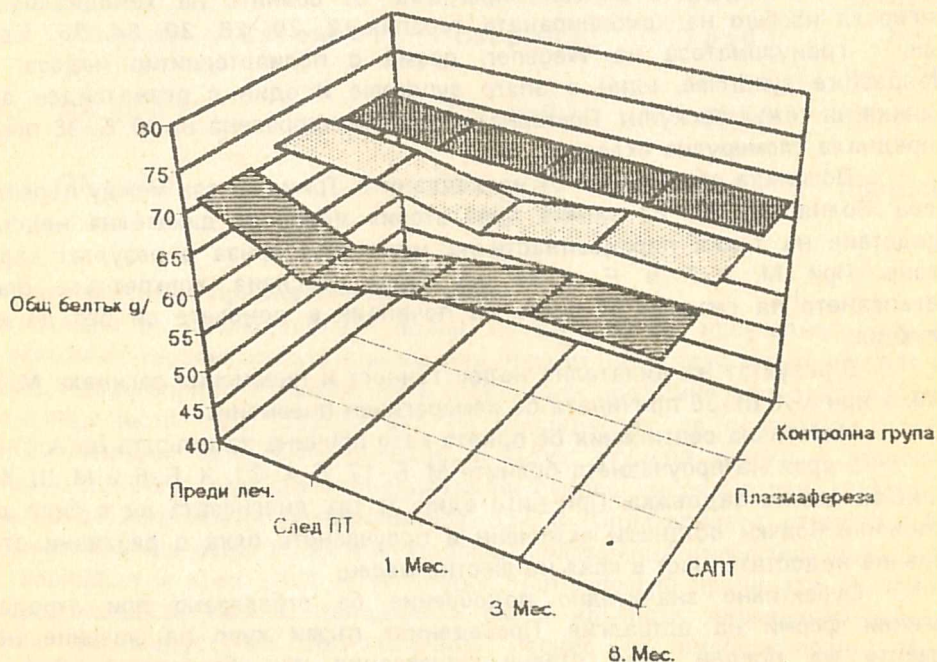


## 6. Обсъждане

### 6.1. Промени в проучените лабораторни параметри

#### 6.1.1. Общ белтък

Настъпилите незначителни промени в плазменото ниво на общия белтък вътре във всяка група в размер до 10% от изходните стойности, се дължат най-вероятно на неспецифични въздействия на комбинираното лечение, както от приложението на ПС-извличане и адсорбция, така и от влиянието на имunosупресивните медикаменти. Достоверната разлика в плазмените промени на общия белтък непосредствено след приложената ПТ между групите лекувани със САПТ и с ПФ, която се потвърди статистически, се дължи на извличането на по-големи количества протеини с отстранената цялостна плазма (фигура 21). Минималните разлики между трите групи при оценка на останалите стойности във времето не носят статистическа достоверност, което се потвърждава и от изследователската група на J Dantal, от Нант.

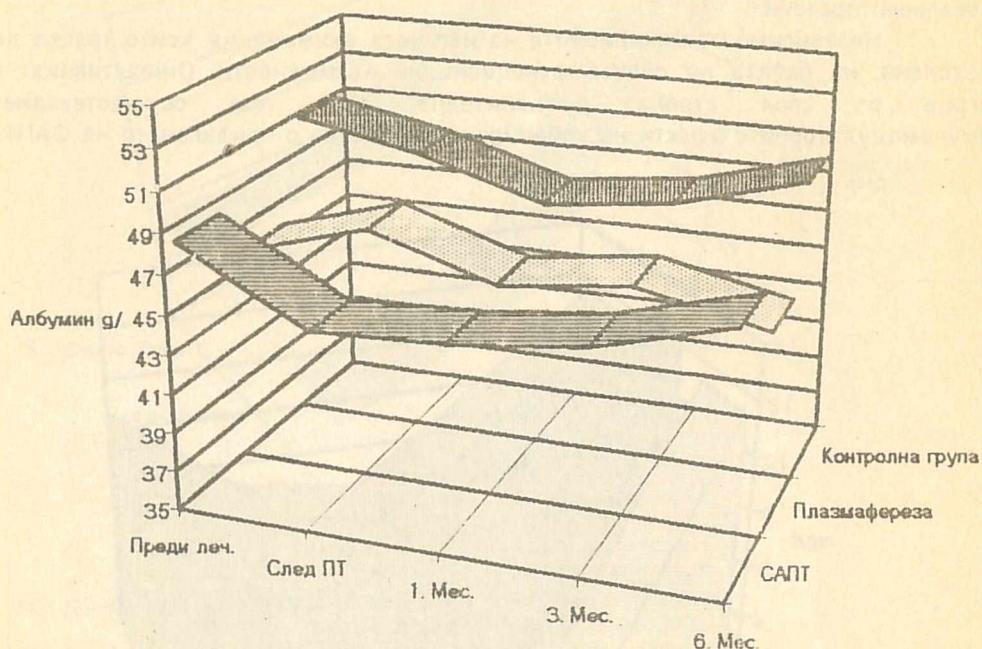


Фигура 21. Промени в динамиката на общия белтък

#### 6.1.2. Промени в плазменото ниво на албумина.

Промените в плазмената концентрация на албумина също носят неспецифичен характер в резултат на проведеното лечение. След елюиране на адсорбираните по плазмафилтрите, адсорбционните колонки и кръвните линии количества протеин е установено, че при албумина се наблюдава неспецифична адсорбция, която не е в особено големи количества и при сравняването на

результатите между отделните групи не носи данни за значима разлика. Пикът който се наблюдава след ПТ при групата лекувана с ПФ се дължи на субституирането на извлечената плазма с Human Albumin (фигура 8).



Фигура 8. Промени в динамиката на плазмения албумин

### 6.1.3. С-реактивен протеин

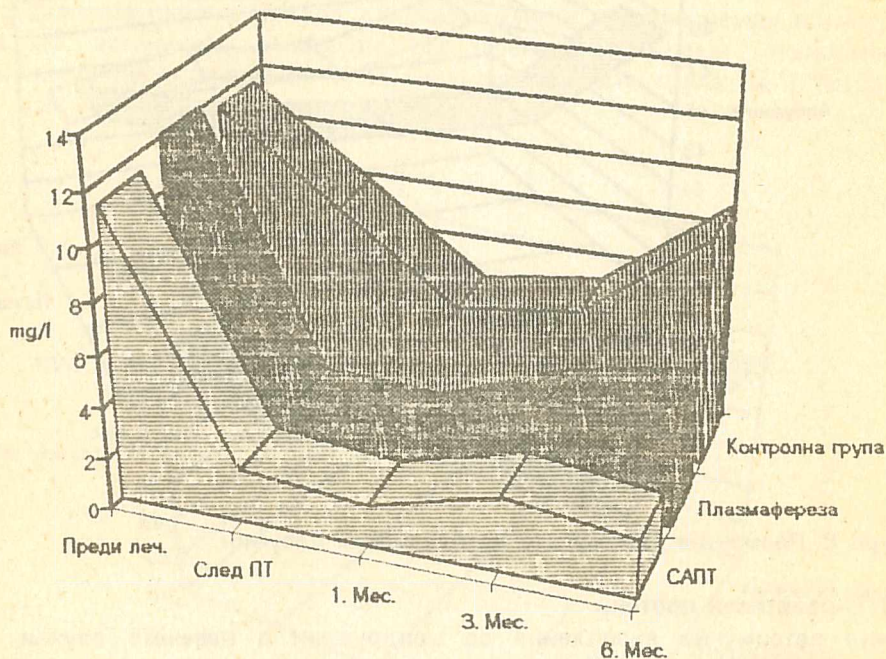
Острите автоимунни възпаления са придружени в повечето случаи от тъканни увреждания и от повишаването на определени плазмени протеини. С-реактивният протеин е класически острофазов протеин, който функционално е свързан с активиране на комплемента по класическия път и с активация на фагоцитите. Повишаването на концентрацията му в плазмата е маркер за възпалителни събития и за активност на процеси, характеризиращи значителен брой заболявания. Все пак е необходимо да се има предвид, че С-реактивният протеин е неспецифичен индикатор и може да бъде полезен само когато има изяви клинични белези за заболяване.

В резултат на лечението и при трите групи болни се наблюдава стабилна тенденция към понижаването и нормализирането му (фигура 9). Ефектът от комбинираната терапия с ПФ или със САПТ е достоверно по-голям от консервативното лечение само с имunosупресори, поради допълнително действие на ПС и на адсорбцията. Най-продължителен е ефектът след лечението със САПТ, който на шестия месец показва трайно по-ниски стойности от останалите две групи. Вероятно това се дължи на ограничаване активността на патогенетичния процес, за което допринася изразеното имуномодулаторно действие на САПТ.



Възможно е понижаването на плазмената концентрация на С-реактивния протеин да се дължи не на индиректни въздействия, а на директна адсорбция, което при молекулна маса 111 000 D е твърде допустимо. Поради сложната пентамерна структура на молекулата все още няма направени точни количествени *in vitro* или *ex vivo* измервания на адсорбционния капацитет на селективните адсорбенти за С-реактивен протеин.

Независимо от механизмите на неговата елиминация, които трябва да бъдат изяснени, на базата на своите функционални възможности, С-реактивният протеин играе от своя страна допълнителна роля при осъществяването на имуномодулаторните ефекти на комбинираното лечение с прилагането на САПТ.



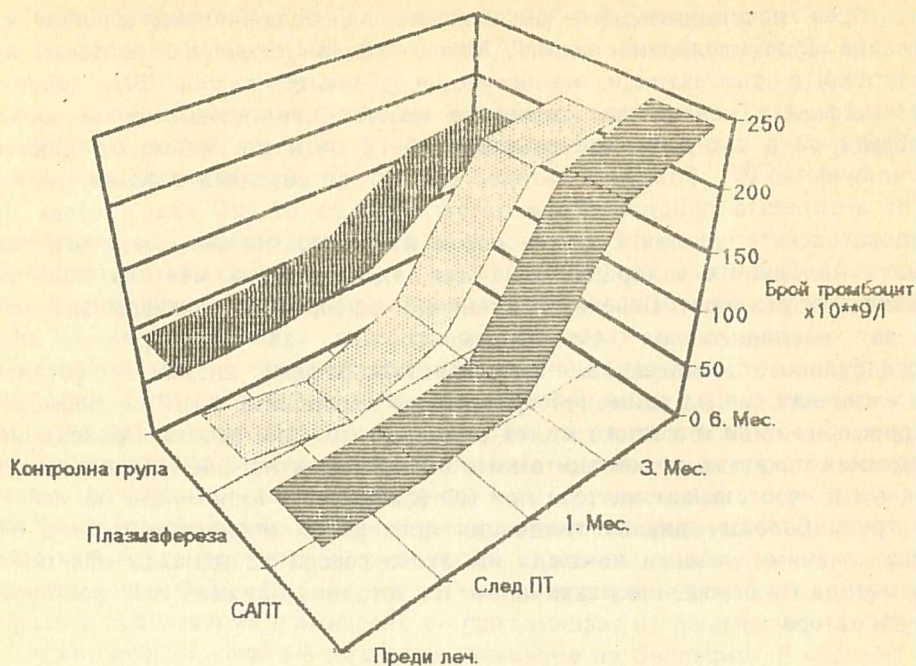
Фигура 9. С-реактивен протеин-промени в плазменото ниво

#### 6.1.4. Промени в броя на тромбоцитите

При голям брой автоимунни заболявания като неблагоприятен придружаващ признак се появяват и упорити тромбоцитопении. Получените от нас окуражителни резултати при лекуването със САПТ напълно съвпадат с данните на Ciavarella D. H. 1992 г. Той съобщава за средно покачване на тромбоцитния брой в резултат на комбинираното лечение със САПТ от  $27 \times 10^9/L$  на  $120 \times 10^9/L$ , както и за трайните ефекти на САПТ при имунни тромбоцитопении. Според групата на D Kiprov от Сан Франциско едно от основните приложения на САПТ е лечението на тежките тромбоцитопении при системните автоимунни заболявания.



В графичен вид динамиката на измененията в резултат на проведеното от нас лечение е представена на фигура 10.



Фигура 10. Динамика на тромбоцитния брой

## 6.2. Промени в показателите на хуморалния и клетъчен имунитет

### 6.2.1. Промени в показателите на хуморалния имунитет

#### 6.2.1.1. Промени в плазменото ниво на ИгА

Установените промени при проследяването на ИгА в последователните моменти на проучването нямат достоверни разлики между отделните групи болни (таблица 11). Най-вероятно става дума в по-голяма степен за наслагването на ефекта от имunosupresивното лечение, а в по-малка за неспецифични или нискоафинитетни хидрофобни взаимодействия водещи до адсорбция. До такъв извод са стигнали различни автори в резултат на своите изследвания.

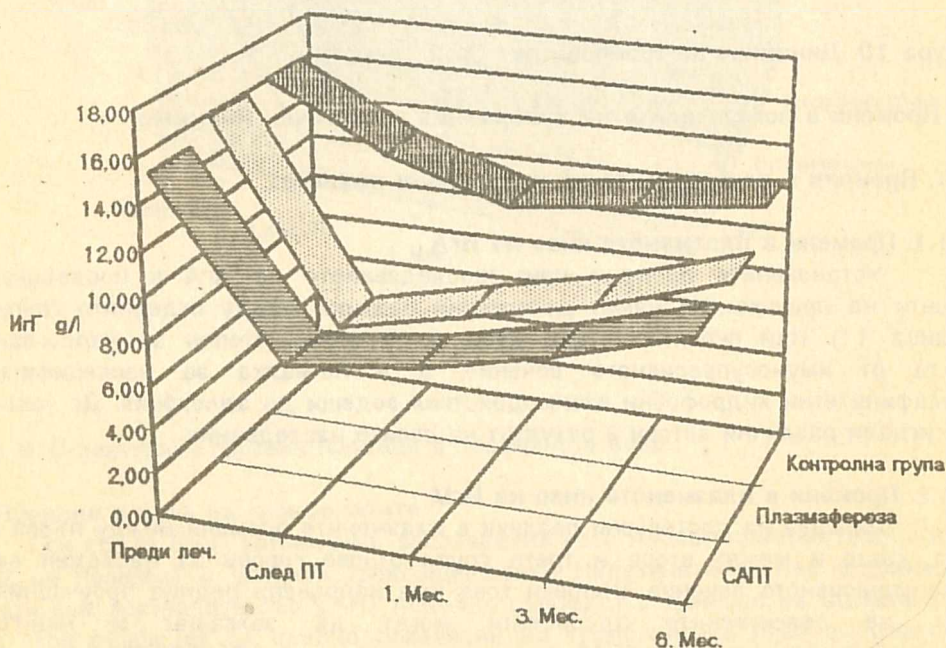
#### 6.2.1.2. Промени в плазменото ниво на ИгМ

Липсата на достоверни разлики в плазмените промени между първа и трета група, както и между втора и трета група отново говори за насложен ефект от имunosupresивното лечение. Въпреки това има направени редица проучвания, които сочат, че селективните адсорбенти могат да захващат и най-голямата имуноглобулинова молекула-ИгМ с молекулно тегло от 971 000 D. В подкрепа на тези резултати може да се приеме и получената от нас достоверно по-голяма редукция на плазмения ИгМ след САПТ в сравнение с ПФ. В по-малка степен тази разлика продължава да персистира след третия и шестия месец (таблица 12).



### 6.2.1.3. Промени в плазменото ниво на ИгГ

През последните две десетилетия са правени многобройни опити за изследване и за изолиране на ИгГ. Много години преди да се появи идеята за терапевтичните възможности на имуноадсорбентите, те са били използвани в хроматографските колони за изолиране на ИгГ. Установено е, че селективните адсорбенти са в състояние да свързват 10-12 пъти по-голямо от собственото си тегло количество ИгГ. Големият интерес към ИгГ се обяснява с факта, че значителна част от антителата предизвикващи автоагресия са от ИгГ клас. Затова от години изследователските усилия са насочени към селективното извличане на ИгГ от плазмата на болните с терапевтична цел, една отдавна мечтана цел превърната напоследък в реалност. Повечето селективни адсорбенти захващат ИгГ молекулата или за неспецифичния Fc фрагмент или за шарнирната област на имуноглобулиновата молекула. Чрез кристалографски анализ е установено, че физикохимичния тип на взаимодействие между адсорбента и ИгГ се формира основно от хидрофобни сили и в много малка степен от полярни връзки. Проведените от нас изследвания показват, че капацитетните възможности на САПТ за извличане на ИгГ от плазмата не отстъпват на тези при ПФ (фигура 11). Кинетиката на ИгГ в първа и втора група бележи еднаква тенденция през целия изследван период без да се появяват значими разлики помежду им, което говори за еднаква ефективност и на двата метода по отношение извличането на тоталния плазмен ИгГ, факт установен и от други автори.



Фигура 11 Промени в плазменото ниво на ИгГ g/l



Двата метода с ПТ приложени при първата и втората изследвани групи показват достоверно превъзходство пред самостоятелното приложение само на имunosупресивна терапия по отношение на ИГГ-елиминацията и на трайното задържане на терапевтичния ефект. Причината се крие не само в комбинирането на извънтелесното очистване, съчетано с подтискане на синтеза на ИГГ, но и в постигането на редица имуномодулаторни ефекти от страна на ПТ. Това се отнася най-вече за САПТ, която вероятно е основната причина водеща до ограничаване производството на автоантитела.

#### 6.2.1.4. Промени в плазменото ниво на С3с

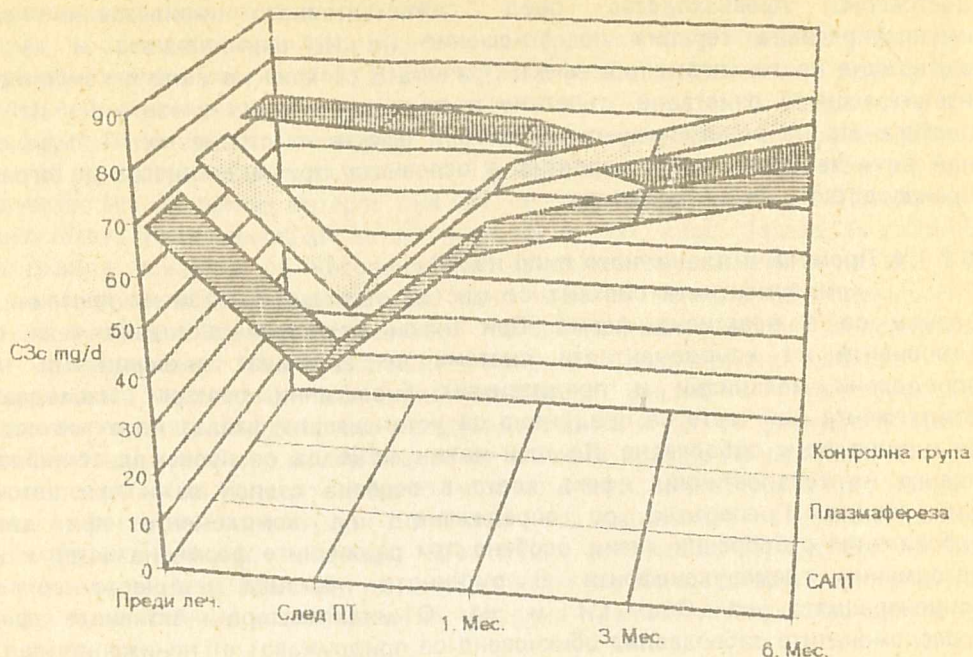
Комплементната система се състои от редица плазмени протеини, които в серума са в неактивна форма. При някои болестни състояния тези протеини, компоненти на комплементната система се активират секвенциално, по точно определени механизми и предизвикват биологични реакции. Изследването на комплемента най-често се предприема за установяване фазата на активност, в която се намира едно заболяване. По този начин може да се провежда текущ контрол и оценка на терапевтичния ефект, което в особена степен важи при автоимунните заболявания. Препоръчва се определянето на комплемента при автоимунни заболявания с бъбречни лезии, особено при различните форми на остри и хронични автоимунни гломерулонефрити. В рутинната практика най-често се определя концентрацията на С3с, С4 и на С1-инактиватора. Активните форми на гореспоменатите заболявания обикновено се придружават от понижаване на С3с и на С4, а това важи особено, когато е налице и въвлечане на бъбреците. В най-общ план ниските плазмени стойности на комплемента се наблюдават при заболявания, при които в патогенезата се образуват имунни комплекси, активира се комплементът и се стига до неговото изчерпване. При успешна терапия се стига до възстановяването и нормализирането на комплементните стойности. Спадането на плазмените концентрации на С3с-компонента след ПТ (фигура 12) се дължи на елиминация заедно с извлеченото количество плазма при ПФ и на директна адсорбция. Последният процес е доказан в работите на много автори. След първия месец повишението на С3с при двете групи лекувани с ПТ и трайното му задържане се дължи на елиминиране на някои протеинни субстанции, като най-вероятни се приемат ЦИК, които предизвикват изчерпването на компонентите на комплемента.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ВАРНА

БИБЛИОТЕКА

№ 1814, 000 00 146





Фигура 12. Резултати от изследването на C3c

#### 6.2.1.5. Промени в плазменото ниво на C4

Ниските плазмените концентрации на C4-компонента след ПТ са в резултат на елиминация заедно с извлеченото количество плазма при ПФ и на добрия адсорбционен капацитет на използваните ИС (таблица 15). Последният процес е доказан многократно от различни автори. След първия месец повишението на C4 при двете групи лекувани с ПТ и трайното му задържане се дължи на елиминиране на някои протеинни субстанции, като най-вероятни се приемат ЦИК, които предизвикват изчерпването на компонентите на комплемента. За разлика от резултатите получени от нас, които са потвърдени в работите на M. Schneider, D. Kirov съобщава понижени концентрации на C4 след лечението със САПТ. В своята публикация авторът не съобщава интервалите, на които прави изследванията, както и точните плазмени концентрации. За изясняване на този въпрос трябва да се уточни, дали ниските стойности са измерени еднократно непосредствено след ПТ, или се касае за трайна тенденция в резултат на лечението.

Установената от нас динамика в плазмените нива на C3c и на C4 след прилагането на САПТ и на ПФ може да играе допълнителна съществена роля в защитните механизми на организма. Създава се възможност за пълноценно осъществяване на функциите в комплементната система, които са свързани със стимулиране на макрофагите, на гранулоцитите и на мастните клетки, с активиране на фагоцитозата, с освобождаване на медиатори на възпалението и на цитокини от моноцитите. Чрез терминалния лизиращ комплекс C5b-C9 се осъществява цитотоксичната функция на комплемента. Някои автори смятат, че по време на САПТ

е възможно да се освободят анафилотоксини в резултат на активация на комплемента. Това би могло да индуцира производството и излъчването от моноцитите на IL-1. Същите автори смятат, че последният механизъм може да стане причина за появата на странични действия и усложнения от САПТ.

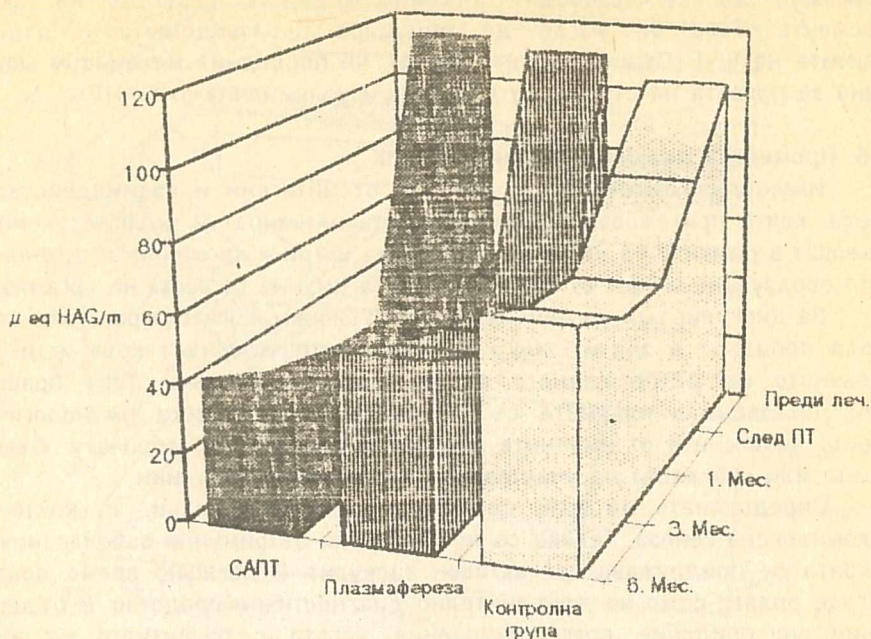
#### 6.2.1.6. Промени в плазменото ниво на ЦИК

Имунните комплекси са агрегати от антигени и взаимодействащите с тях антитела, които притежават способността да активират и свързват комплемента. Те се появяват в рамките на имунния отговор на остри и хронични антигенни дразнения. Тяхното образуване е част от физиологичната имунна реакция на организма.

За циркулиращи имунни комплекси говорим, когато агрегатите от антигени и антитела попаднат в значително количество в периферната кръв и не е възможно достатъчното им разграждане от фагоцитната система. Това прави възможно тяхното доказване в плазмата със съществуващите засега имунологични методи. Най-често антигените от имунните комплекси остават неразпознати. Същото важи и за класът или субкласът на участващите в тях имуноглобулини.

Определянето на ЦИК се налага при имунопатии, за които се приема имунокомплексна генеза. Такива са почти всички автоимунни заболявания и най-вече тези, които се придружават от активен васкулит. В сегашно време доказването на ЦИК играе ролята само на допълнително-диагностично средство. В бъдеще неговото значение ще придобие други измерения, когато с развитието на аналитичните методи ще сме в състояние да определяме състава на ЦИК, особено на антигенната му част. Това ще допринесе също така и за изясняване на имунорегулаторната роля на ЦИК. Засега се знае, че ЦИК могат да свързват комплемента и да активират клетъчната имунна система чрез Fc-рецепторите.





**Фигура 13.** Резултат от проследяването на плазменото ниво на ЦИК

Все още не са достатъчно ясни механизмите, по които ЦИК предизвиква увреждане на тъканите. Засега принципно се отличават два типа лезии предизвикани от прякото участие на ЦИК: реакция на анти тяло с антиген фиксиран в тъканите по смисъла на Артюс-феномена и фиксиране върху базалната мембрана на агрегати от антигени и антитела.

Правени са многобройни опити за извличането на образуваните в организма ЦИК от плазмата. В резултат на многогодишни експерименти е установено, че САПТ е един изключително надежден метод за отстраняване на ЦИК. При провеждане на *in vitro* експерименти е постигнато понижение на плазменото ниво с над 70% от изходните стойности. Най-висок е адсорбционния капацитет на ИС, когато имуноглобулиновата съставка на ЦИК е от IgG клас. В своята работа Schneider M съобщава за понижение с 41,9% на ЦИК в плазмата на болен 24 часа след провеждането на САПТ.

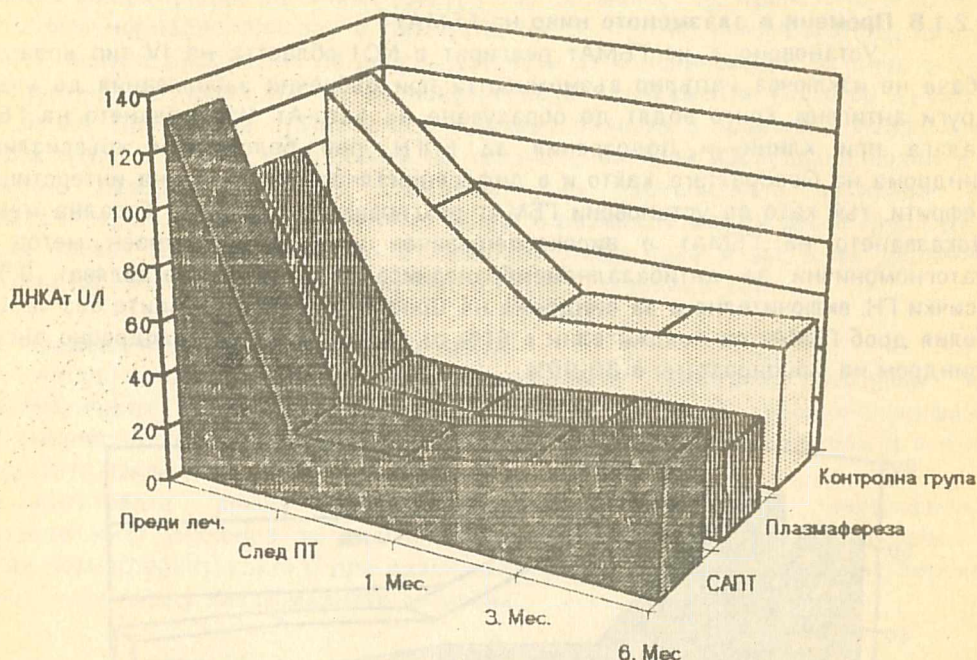
Получените от нас резултати се дължат на високата селективност и на големия адсорбционен капацитет на използваните адсорбенти спрямо ЦИК. Динамиката на плазмените промени е представена графично на фигура 13. Вероятно САПТ ще се окаже средство на избор при овладяването на остри и драматични състояния придружени от високи плазмени нива на ЦИК и свързаните с тях бързопрогресиращи тъканни увреждания.

#### 6.2.1.7. Промени в плазменото ниво на ДНКат

В групата на антинуклеарните антитела има такива, които реагират само с дефинирани антигени на клетъчното ядро. За тяхното обозначаване все още не е



създадена единна система и засега то става относително произволно. Ползват се съкращения от името на пациента, при който съответното Ат е било описани за първи път (напр. Sm, Ro), съкращения от името на заболяването (напр. PM-1, SS-A) или съкращения свързани с химичната природа на антигена срещу, който е насочено Ат (напр. dsDNA, ssDNA, RNS).



**Фигура 14.** Плазмено ниво на ДНКАт

Нативната двойноверижна ДНК *in vivo* не проявява имуногенно въздействие, тъй като образуването на автоантителата е подтиснато. Появата на автоантитела при пациентите със СЛЕ може да бъде израз на нарушения в имунната регулация. Предполага се, че тази регулация се смущава, както от генетични, така и от екзогенни фактори отключващи болестния процес. ДНКАт се наблюдават предимно в активните стадии на СЛЕ. Много по-рядко те се появяват и при някои други автоимунни заболявания. Описана е корелация между титъра на ДНКАт и тежестта на заболяването. В момент на ремисия титърът може да спадне под долната граница на чувствителност и не може да се докаже наличие на Ат. Силното покачване, понякога придружено от внезапно спадане на титъра оповестява най-често настъпването на нов тласък. При СЛЕ ДНКАт имат дигностична чувствителност 96,7% и диагностична специфичност 96%. Основни показания за изследването на ДНКАт са клинично подозрение за СЛЕ, диференциална диагноза на автоимунните заболявания и високопозитивни АНА.

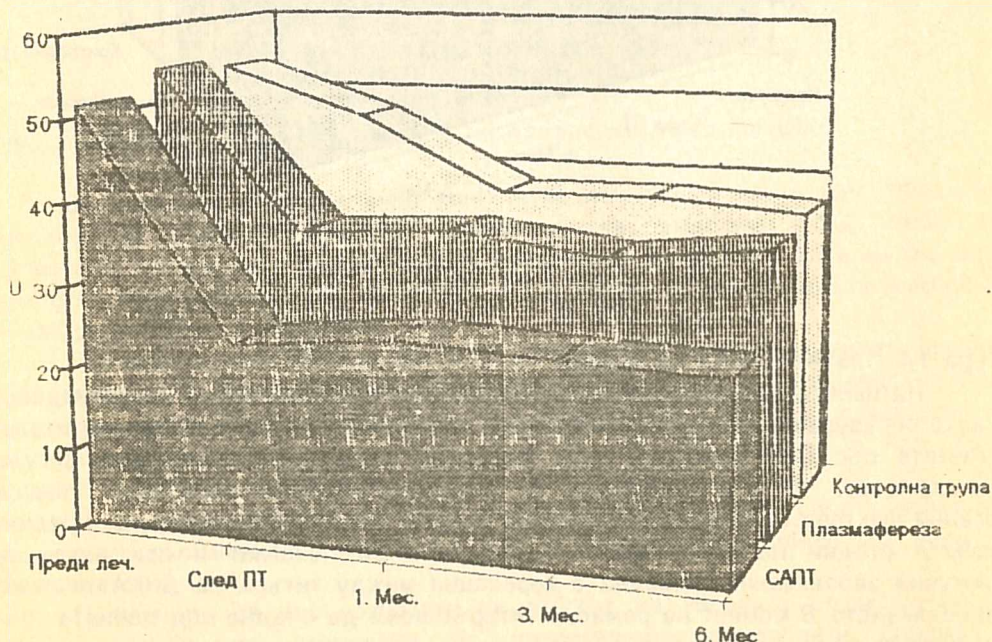
Динамиката на промените в титъра на ДНКАт настъпили под влияние на проведеното лечение твърде много напомнят по вид на кривите, които бяха получени



при ИГГ и при ЦИК (фигура 14) По отношение на дълготрайните резултати комбинираното лечение със САПТ превъзхожда консервативната терапия с висок уровень на значимост. Между групата лекувана с ПФ и контролната група съществува разлика в средните стойности на ДНКат, но липсва статистическа достоверност на третия и шестия месеци, най-вероятно поради малкия брой болни. Ефектът при двете групи болни лекувани с ПТ не се различава достоверно.

#### 6.2.1.8. Промени в плазменото ниво на ГБМАТ

Установено е, че ГБМАТ реагират с NC1-областта на IV тип колаген. Това обаче не изключва напълно възможността при бъбречни заболявания да участват и други антигени, които водят до образуване на авто-Ат. Изследването на ГБМАТ се налага при клинични подозрения за БПГН, при белодробни кръвсизливи, при синдрома на Goodpasture, както и в диференциалната диагноза на интерстициалните нефрити, тъй като са установени ГБМАТ реагиращи с тубулната базална мембрана. Доказването на ГБМАТ е високоспецифичен и високосензитивен метод. Те са патогномонични за антибазалномембранозните ГН, които съставляват 0.5-2% от всички ГН, включително и за синдрома на Goodpasture. При случаите без засягане на белия дроб ГБМАТ са положителни в 60% от случаите, а при белодробно ангажиране (синдром на Goodpasture) в 80-90%.



Фигура 15. Промени в нивото на ГБМАТ

ГБМАТ са патогенни. Те се свързват с гломерулната базална мембрана и чрез активиране на комплемента предизвикват възпалителна реакция, придружена от миграция на гранулоцити и макрофаги. В резултат на това се предизвиква масивна пролиферация в гломерула и с клиничната картината на БПГН се стига до бъбречна



недостатъчност, придружена от хистологичната находка на интра-и екстракапилярна пролиферация, некротизиращ гломерулит и склероза. Патогенетичното значение на циркулиращите ГБМАт допълнително се изяснява и от бързото подобрене, което настъпва при ранното лечение с ПФ или със САПТ, което беше наблюдавано и при нашите изследвания

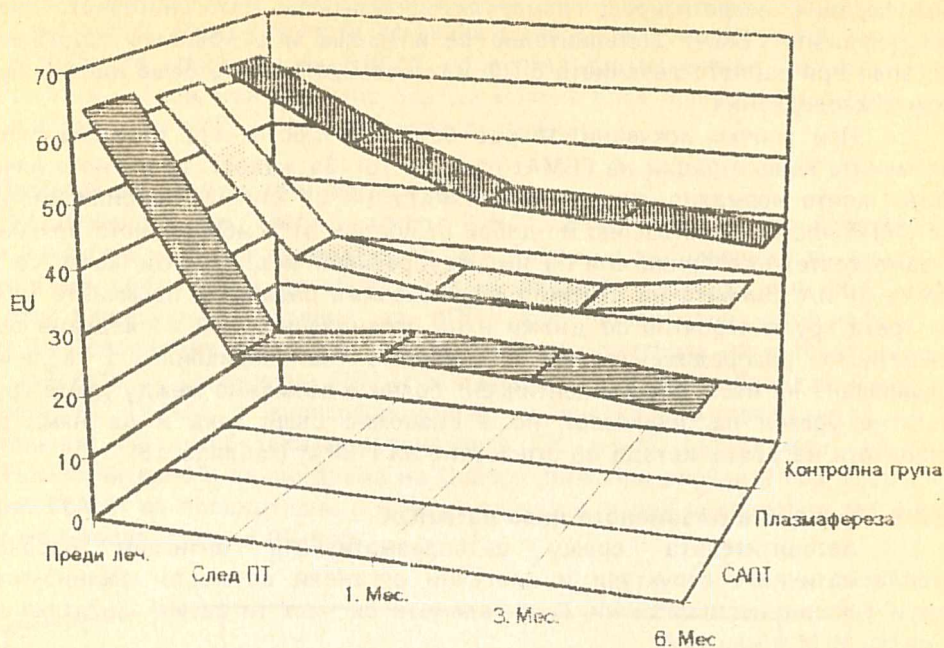
При всички лекувани от нас болни бе постигнато отчетливо снижение в плазмените концентрации на ГБМАт (фигура 15). За жалост до пълното изчезване на ГБМАт, които нормално липсват в плазмата, не се стигна. Комбинираното лечение със САПТ постига достоверно по-добри резултати от комбинираното лечение с ПФ и от самостоятелното прилагане на имunosupресивни медикаменти, което се дължи на ефекта от ИА. Липсата на статистически значима разлика в промените между втора и трета група вероятно се дължи и на ограничения брой изследвани болни и на конкретното разпределение на стойностите на вариабилната величина. При разширяване на изследвания контингент болни е възможно между двете групи да се достигне уровень на значимост, но е възможно също така и да няма разлики в капацитета на двата метода по отношение на ГБМАт (таблица 18).

#### 6.2.1.9. Промени в плазменото ниво на АНСА

Автоантителата срещу цитоплазматичните антигени насочени към цитоплазматичните структури и клетъчни органели са както тъканно-специфични, така и тъканно-неспецифични. В по-голямата си част те са ИгГ антитела и в много по-малка ИгМ и/или ИгА.

Антителата срещу цитоплазматичните антигени в неутрофилните гранулоцити имат значение за диагностиката на грануломатозата на Wegener, на нодозния полиартериит, както и при различните форми на активен васкулит. Вероятно те са насочени срещу лизозомалните антигени.





Фигура 16. Промени в плазменото ниво на АНСА

Изследването на АНСА е обосновано при съмнение за грануломатоза на Wegener, за грануломатозни форми на васкулити и при всички неясни форми на васкулити. Някои автори нареждат АНСА в групата на острофазовите протеини. Фалшиво положителни резултати при по-големи студии са получени в изолирани случаи и то само в кръга на съединително-тъканните заболявания.

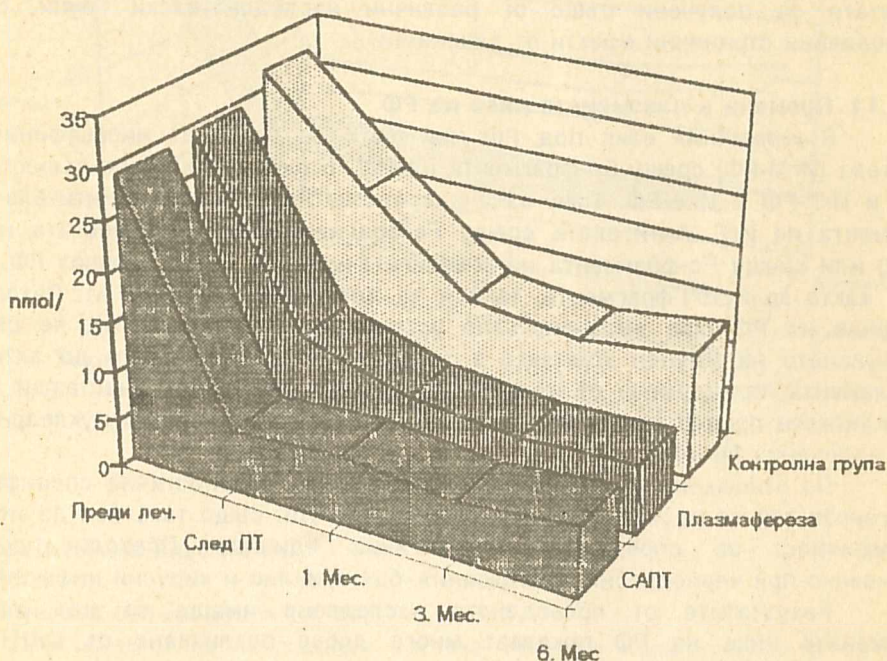
Получените в нашето изследване резултати, при опита да се понижат плазмените нива на АНСА показват по-добро повлияване от САПТ в сравнение с ПФ сравнявайки големината на средните величини. Този факт обаче не се потвърждава от статистическия анализ, поради което не можем да направим окончателен извод. Необходимо е разширяване на двете групи, за да се отговори на въпроса, кой от двата метода е с по добър ефект при извличането на АНСА от плазмата? Достоверно по-добрите резултати получени при първата група болни спрямо контролната се дължат най-вероятно изцяло на приложената ИА (фигура 16).

#### 6.2.1.10. Промени в плазменото ниво на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори (ААцХРАт)

ААцХРАт са твърде хетерогенни по отношение на разпознавания от тях епитоп. Появяват се Ат срещу всичките пет субединици на ацетилхолиновия рецептор. Само някои от тях обаче са патогенни и могат да предизвикат клиничната картина на МГ с характерните невромускулни блокади. Като една от причините за образуването на авто-Ат се дискутира индукцията на миоидните клетки на тимуса и освобождаването на намиращите се по повърхността му ацетилхолинови рецептори, в



резултат на вирусна инфекция. За нас ААцХРАт представляват интерес поради честото напоследък съчетано протичане на МГ паралелно с други автоимунни заболявания или като тяхна вторична проява, включително и при гломерулонефрити. Описани са също така тежки миастенни кризи като паранеопластични състояния, т. н. синдром на Lambert-Eaton, както и предизвикани от приложението на медикаменти..



**Фигура 17** Резултати от промените на плазменото ниво на ААцХРАт

Изследването на ААцХРАт се предприема при диагнозата на генерализираната и на очната форма на МГ, при медикаментозно индуцираната форма, както и при диференциалната диагноза на редица автоимунни заболявания, най-вече свързани с проявата на мускулна слабост. ААцХРАт са патогномонични. Кръстосани реакции са изключително рядко явление. Титърът на Ат не корелира с тежестта на заболяването. Наред с блокирането на рецепторите ААцХРАт предизвикват активиране на комплемента в постсинаптичната област. Това води директно до увреждане на субсинаптичната мембрана и до привличането на моноцити/макрофаги.

При направените от нас проучвания бе установено значително понижаване на плазмените стойности на ААцХРАт и в трите групи болни (фигура 17), което е публикувано и в други работи. Липсата на достоверност между настъпилите промените се дължи на типа на разпределението и на малкия брой болни. Освен това се вижда, че още преди започването на лечението стандартното отклонение е твърде голямо спрямо средните стойности на наблюдаваните величини. Това се предизвиква от значително разсейване на изходните стойностите при различните



болни. Въз основа на тези резултати не може да се направи заключението, кой трябва да бъде методът на избор при лечението на МГ.

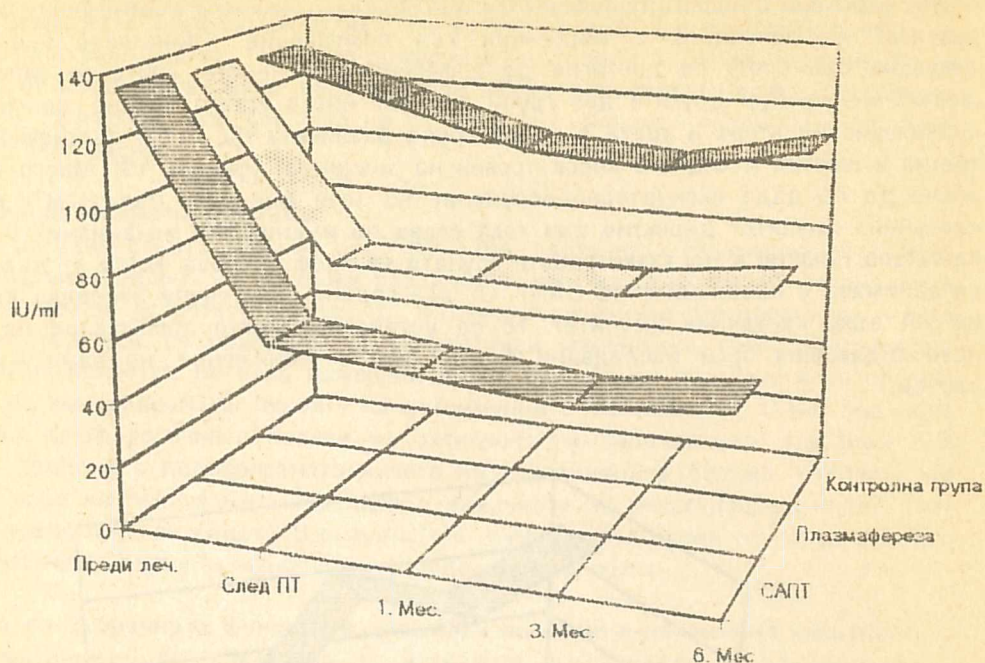
При изпитанията на САПТ за лечението на тежки миастенни кризи бе постигнат чудесен клиничен ефект. Почти безнадеждни болни в тежки животозастрашаващи състояния се възстановяваха почти мигновено след 2-3 сеанса поради деблокирането на ацетилхолин-рецепторния апарат. Такива клинични резултати са получени също от различни изследователски групи, без да са наблюдавани странични ефекти от лечението.

#### 6.2.1.11. Промени в плазменото ниво на РФ

В клиничния език под РФ най-често се разбират нискоафинитетни ИгМ-антитела (ИгМ-РФ) срещу Fc-фрагмента на ИгГ. Наред с тях обаче съществуват също така и ИгГ-РФ и ИгА-РФ. Това означава съответно ИгГ- и ИгА-антитела срещу Fc-фрагмента на ИгГ. Антителата срещу Fc-фрагмента на алфа-веригата на ИгА (Fc-алфа) или срещу Fc-фрагмента на  $\mu$ -веригата на ИгМ не се наричат РФ. Това също важи както за F(ab')-фрагмента, така и за анти-идиотипичните Ат. Патогенетичното значение на РФ още не е напълно установено. Предполага се, че се стига до образуването на имунен комплекс в тъканите и по този начин до активиране на комплемента, придружено от появата на активни медиатори участващи в локалния възпалителен процес. Някои РФ имат кръстосана реактивност с нуклеарни антигени така наречения РФ-АНА.

По отношение на РА, РФ притежава ниска диагностична специфичност. При колагенози той се проявява с много висока честота, също така без да носи особена специфичност за определена нозологична единица. Преходно доказване е установено при чернодробни заболявания, бактериални и вирусни инфекции.

Резултатите от проведеното изследване имащо за цел понижени нива в плазмените нива на РФ показват много добро повлияване от САПТ, което се потвърждава и от други проучвания.



Фигура 18. Плазмено ниво на РФ

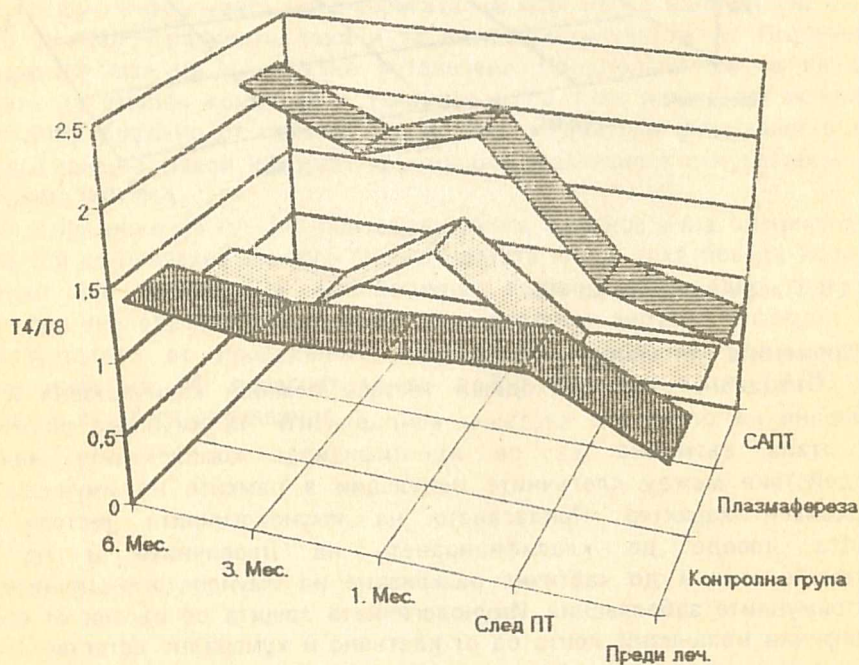
### 6.2.2 Промени в отношението Т4/Т8

Създаването на подходящи тестове позволи количествено и качествено анализиране на отделните клетъчни компартменти на имунната система. По този начин стана възможно да се идентифицират комплексните механизми на взаимодействие между клетъчните популации в рамките на имунната реакция с автоагресивен характер. Прилагането на имунологичните тестови системи в клиниката доведе до класифицирането на първичните и на вторичните дефектимунопатии и до частично разкриване на имунопатогенетичните механизми при автоимунните заболявания. Имунологичната защита се състои от специфични и неспецифични механизми, които са от клетъчно и хуморално естество. Най-важните носители на антиген-специфичните клетъчни механизми са Т-хелперните и Т-супресорните (-цитотоксични) клетъчни субпопулации.

От циркулиращите лимфоцити в кръвта 70% са Т-клетки. Имунокомпетентната Т-клетка притежава Т-клетъчен рецептор, който се състои от свързващо място за подходящите антигени и една HLA-детерминанта за антиген-презентиращата клетка. Моноклоналното анти тяло CD4 характеризира Т-клетъчна субпопулация с хелперна респ. индуцираща имунния отговор активност. Моноклоналното анти тяло CD8 дефинира Т-клетъчна субпопулация, която е отговорна за супресорните и цитотоксичните механизми на действие. В нормален колектив Т4 клетките съставляват  $45\pm 5\%$ , Т8 клетките  $25\pm 5\%$ , а съотношението между тях  $2.4\pm 0.5$ . Съотношение по-малко от 1.5 се приема за понижено, по-малко от 1 за значимо понижено. Такава картина се наблюдава при дефектимунопатиите, например



СПИН, при автоимунните и при напредналите злокачествени заболявания. При всички болни включени в нашето проучване се наблюдава промяна в съотношението  $T4/T8$  в резултат на лечението, с тенденция към повишаване. Единствено при групата лекувана със САПТ се достига до референтни стойности, които се запазват до шестия месец. При другите две групи съотношението остава трайно понижено. При сравняване на втора и трета с първа група разликата на  $T4/T8$  съотношението на третия и шестия месец е с висок уровень на значимост (фигура 19). Много е трудно обаче да се даде окончателно обяснение на този феномен. Дали САПТ повлиява клетъчния имунитет директно или това става по индиректни механизми? В National Kawatana Hospital в Нагазаки работи групата на проф. Shibuya, която от дълго време се занимава с проблемите на САПТ. От две години тази група изследва влиянието на ИА върху клетъчния имунитет. Те са установили както повишаване на  $T4$  при преобладаващия брой изследвани болни, така и понижени, но само в отделни случаи.



Фигура 19. Промени в съотношението  $T4/T8$  лимфоцити

При  $T8$  се наблюдава по-често понижаване и в редки случаи повишение. Интересното е, че независимо от поведението на двете популации, пониженото съотношение  $T4/T8$  се повишава и най-често влиза в границите на нормата. Освен това авторите намират повишаване на плазмените нива на  $IL-1$  и на  $IL-2$  в резултат на проведената САПТ. Произвеждането на  $IL-1$  от периферните мононуклеарни клетки е индуцирано от комплемента, който може да се активира в резултат на ИА. Механизмът, по който се произвежда  $IL-2$  засега не е изяснен. Вероятно един от

пътищата за повлияване на T4/T8 е повишеното ниво на двата цитокини в плазмата. За IL-1 се знае, че е лимфоцитен-активиращ фактор, а за IL-2 е доказана ролята на T-клетъчен растежен фактор. Тъй като промените настъпили в T4/T8 отношението се различават от останалите групи, вероятно при взаимодействието на ИС с плазмата се отключват процеси, които все още не са изяснени, но имат определено влияние върху клетъчния имунитет.

### 6.3. Пункционна бъбречна биопсия

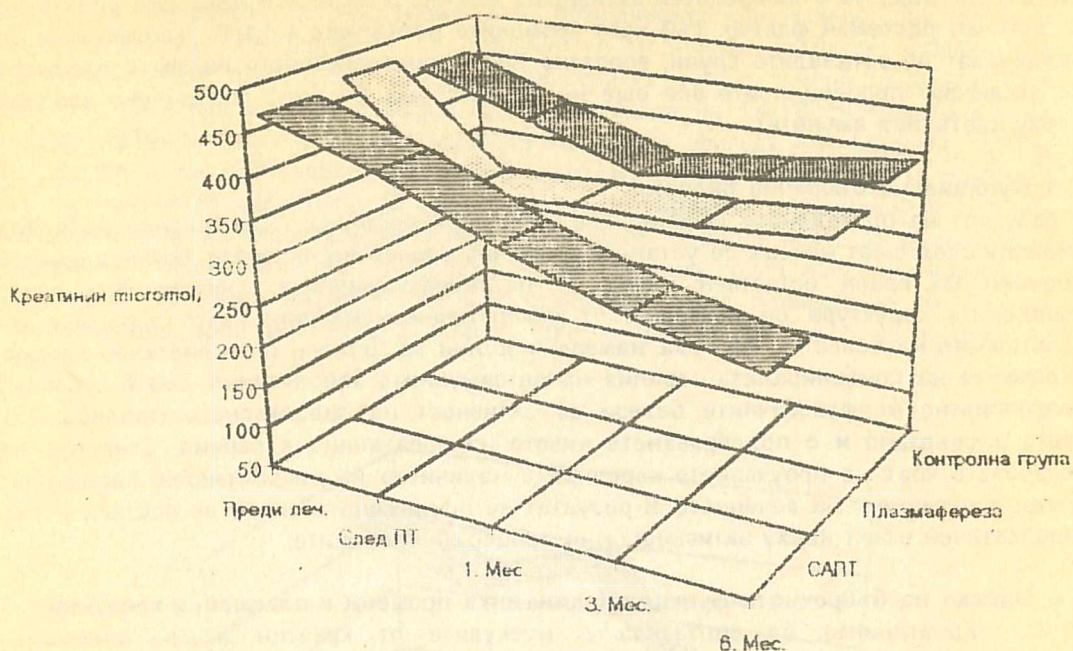
В резултат на проведеното лечение със САПТ, при повторната пункционна бъбречна биопсия след шест месеца се установи различна степен на склероза. Наблюдаваните промени са краен естествен изход от патоморфологичните процеси, при които увредените структури се обхващат от склеротични изменения, като завършек на обострянето на болестта. Не бяха намерени данни за активен патогенетичен процес. В рамките на комбинираната терапия на аутоимунните заболявания, САПТ повлиява благоприятно морфологичните белези за активност на заболяването (таблица 23), което е свързано и с подобряването нивото на креатинина в серума. Степента на склероза в края на проучването корелира с наличието на некротизиращ гломерулит преди започването на лечението. В резултат на приложената схема се постига добър терапевтичен ефект върху активността на процеса в бъбреците.

### 6.4. Оценка на бъбречната функция в динамика-промени в плазмения креатинин

Креатининът се синтезира в мускулите от креатин и креатинфосфат. Полученото количество е строго индивидуално. Средно тежък човек на възраст от 30 до 60 години образува около 15-20 мг/кг/24 часа. При хора с нормална бъбречна функция отделянето на креатинина става почти изцяло с гломерулна филтрация. Само незначителни количества се метаболизират, секретират през тубулите или отделят с червата. Плазмената концентрация на креатинина при недвусмислено измерени няколкократно високи стойности може да бъде подходящ параметър за оценка на бъбречната функция. На базата на хиперболната функция установена между гломерулната филтрация измерена в ml/min и плазменото ниво на креатинина в  $\mu\text{mol/l}$  се приема, че последният става чувствителен индикатор, едва когато гломерулната филтрация достигне ниски стойности.

До 50%-то ограничаване на ГФ плазмената концентрация на креатинина остава в референтната област. Ограничение на ГФ в областта между 90 и 50 ml/min не може да се разпознае чрез плазмения креатинин и затова се нарича "креатинин-сляпа област".





**Фигура 20.** Резултати от проследяването на плазмения креатинин

Получените от нас резултати най-вероятно се дължат на подобрена бъбречна функция вследствие на проведеното лечение. До същия извод стига и групата на M. Schneider работеща в Мюнстер. По отношение на далечните ефекти комбинираното прилагане на САПТ превъзхожда комбинираното прилагане на ПФ, както и на конвенционалната терапия (фигура 20). Възможно е съчетанието от пряко елиминиране на патогенни протеини и от имуномодулаторните влияния на САПТ да са причината за това.

## 7. Заключение

В рамките на комбинираната терапия на автоимунните заболявания с бъбречни лезии САПТ е ефективен метод, който може да повлияе значително плазмените нива на редица автоантитела и циркулиращи имунни комплекси, за много от които се приема патогенетична роля. Повечето от тях са от IgG тип, което се явява благоприятно при извеждането им от организма. В същото време плазмените нива на общия белтък и албумина остават почти непроменени.

Става ясно, че САПТ може да има имуномодулиращ ефект както по отношение на хуморалния, така и по отношение на клетъчния имунитет. Според Kirov D 1990 САПТ не е обикновен адсорбционен процес, а в много по-голяма степен играе роля като система модифицираща комплексния биологичен отговор. Вероятно нейното приложение ще се окаже особено важно при автоимунните



заболявания, където е трудно да се постави точната граница между отделните нозологични единици.

Комбинираното лечение с прилагане на САПТ може чувствително да ограничи активността на възпалителния автоимунен процес. Остава обаче открит въпроса за повлияване на общата прогноза на заболяванията.

При проведеното паралелно прилагане и на плазмафереза двата метода имат съизмерим ефект по отношение на хуморалния имунитет. По отношение на повлияването на клетъчния имунитет и възстановяването на отношението Т4/Т8, САПТ е значително по-ефективна.

В сравнение с ПФ, САПТ е много по-щадящ и по-физиологичен метод, при който няма почти никакви странични ефекти.

## 8. Изводи:

8.1. САПТ показва съизмерим и често по-добър ефект от ПФ и я замества пълноценно при извличането на патогенни плазмени протеини.

8.2. САПТ не променя значимо плазмените нива на общия белтък и албумина.

8.3. САПТ повлиява по-добре от ПФ някои показатели като С-реактивен протеин, ИгМ, ЦИК, ГБМАТ, Т4/Т8, плазмен креатинин.

8.4. САПТ в комбинация с медикаментозно патогенетично лечение повлиява значително по-добре в сравнение със самостоятелното медикаментозно патогенетично лечение някои показатели като С-реактивен протеин, тромбоцитен брой, ИгГ, СЗс, С4, ЦИК, ДНКат, ГБМАТ, АНСА, РФ, Т4/Т8, плазмен креатинин.

8.5. САПТ е щадящ и много добре поносим лечебен метод, който запазва на болния собствената плазма и предпазва от редица рискове характерни за ПФ.

8.6. САПТ предоставя възможности за модулация, както на хуморалния имунитет, така също и на клетъчния имунитет, като повишава съотношението между Т4/Т8.

8.7. САПТ повишава тромбоцитния брой при автоимунни тромбоцитопенични състояния.

8.8. В резултат на комбинираната със САПТ схема се наблюдава ограничаване и добър терапевтичен ефект върху активността на автоимунния възпалителен процес в бъбреците.

8.9. През периода на проучването повечето болни лекувани със САПТ в комбинация с медикаментозно патогенетично лечение не отбелязаха влошаване на бъбречната функция.

8.10. При използване на колонките с аминокиселините триптофан и фенилаланин като лиганди се наблюдава по-добра поносимост в сравнение с тези, които съдържат ПрА като лиганд.

8.11. Неспецифичният, но селективен характер на проучваните адсорбционни системи е повече преимущество отколкото недостатък за клиничното им приложение, тъй като адсорбират повече от една патогенетична субстанция и могат да се използват при различни нозологични единици.



## 9. Публикации свързани с темата

1. В. Икономов, Л. Дечева, С. Андонов, А. Захаропулос. Новые исследования изменений калликреин-кининовой системы и ангиотензин-конвертинг энзима при гемоперфузии при помощи Вофатита-у 70. Conference of the student's scientific society of medical academy in Wroclaw on 9th may 1986. *Копире*

2. В. Икономов, К. Буркхардт, Л. Дечева, М. Гавац. Проблеми на социалната адаптация при лечението на болни с имунни нефропатии. В сб. резюмета. Първа национална конференция по психосоматична медицина, Варна, Май 28-30, 1992. *Копире*

3. Д. Ненов, Р. Зорчева, А. Ангелов, Х. Димитров, А. Димов, Н. Николов, Т. Янкова, П. Чанкова, В. Икономов, Л. Дечева. Хемоперфузия със смоли. В сб. резюмета. Трета национална конференция по нефрология с международно участие Варна; 1986:86. *Копире*

4. V. Ikonov, W. Samtleben, B. Schmidt, M. Blumenstein, H. J. Gurland. Adsorption profile of commercially available adsorbents: an in vitro evaluation. The international Journal of Artificial Organs 1992;15(5):312-319.

5. V. Ikonov, W. Samtleben, B. Schmidt, H. J. Gurland. Profile of adsorbents: an evaluation. The international Journal of Artificial Organs 1991;14(9):591. *Abstract*

6. Nenov D, V. Ikonov, A. Stojanov, L. Savov. Nephritis in patients with rheumatoid arthritis treated by immunoabsorption. In: Eliahou H E, Laina A, Bar-Khayim Y eds. Abstracts. XIIIth International congress of nephrology, Yerusalem, Israel, June 13th-18th 1993:82. *Копире*

7. Nenov D, K. Nenov, V. Ikonov. Plasmapheresis and immunoabsorption in patients with renal diseases. In: Abstracts. First congress of macedonian society of nephrology, dialysis, transplantation and artificial organs, Ohrid, Macedonia, October 7th-10th 1993:68. *Копире*

8. V. Ikonov, L. Decheva, K. Burkhardt. Removal of the vasculitis associated ANCA and some other plasma constituents in microscopic polyarteritis patients by selective adsorption plasma therapy systems. The immune consequences of trauma, shock and sepsis-mechanisms and therapeutic approaches. 2nd International Congress, Munich, Germany, March 6th-9th, 1991:SY51. *Копире*

9. V. Ikonov, Z. Kirjakoff. Immunoabsorption in autoimmune diseases. In: Abstracts. International Workshop "Actualities in blood purification III", Sofia: AKZO, 1992:5. *Копире*

10. P. Chankova, T. Yankova, V. Ikonov, L. Decheva, D. Nenov. Study of some indices of kallikrein-kinin system and of angiotensin-converting enzyme (kininase II) in plasma of rats on hemoperfusion with non-ion-exchange resin. Scripta scientifica medica. Sofia: Medicina i fizkultura, 1986;XXIII:62-5.

## 10. Справка за приносите на дисертационния труд

10.1. Проведено е с добър резултат шест-месечно проучване на ефекта от комбинираната схема - селективна адсорбционна плазма-терапия и медикаментозно патогенетично лечение при болни с автоимунни заболявания с бъбречни лезии.

10.2. Проведено е за първи път сравняване на ефекта от приложението на три различни метода - комбинация от медикаментозно патогенетично лечение със селективна адсорбционна плазма-терапия, с плазмафереза и самостоятелно приложение на на медикаментозно патогенетично лечение за период от шест месеца.

като са установени предимствата на селективната адсорбционна плазма-терапия в комбинация с медикаментозното патогенетично лечение пред самостоятелно приложеното медикаментозно патогенетично лечение.

10.3. За първи път са изследвани промените в плазмените стойности на С-реактивния протеин в резултат на селективната адсорбционна плазма-терапия, като се установи значително снижение, имащо благоприятен ефект.

10.4. Проучени са имуномодулаторните ефекти на селективната адсорбционна плазма-терапия и са сравнени с другите два метода на базата на широк спектър от лабораторни имунологични параметри, като се установи по-добро повлияване на имунологичните показатели от селективната адсорбционна плазма-терапия.

10.5. Методиката на комбинираното лечение включващо селективна адсорбционна плазма-терапия с колонки, съдържащи аминокиселината триптофан и с колонки съдържащи аминокиселината фенилаланин е внедрена за първи път у нас в Клиниката по нефрология и хемодиализа, МУ-Варна.

10.6. Установи се благоприятно повлияване на ревматоидния фактор при болни с ревматоиден артрит и бъбречни лезии лекувани със селективната адсорбционна плазма-терапия, което превъзхожда самостоятелно приложеното медикаментозно патогенетично лечение.